Untersuchungen über die Fähigkeit von normalen und bösartigen Zellen in Vitro Hochmolekulare Substanz aufzunehmen und zu verwerten

Viljem Sebjanic

1962

AUS DEM
PATHOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. med. W. Büngeler

Untersuchungen über die Fähigkeit von normalen und bösartigen Zellen in Vitro Hochmolekulare Substanz aufzunehmen und zu verwerten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Viljem Sebjanic
aus Mackovci-Slovenija

München 1962

A. Schubert, München 5, Corneliusstr. 21 · Tel. 22 17 77

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Priv. Doz. Dr. Dr. H. WRBA
Correferent:	Prof. Dr. W. BÜNGELER
Dekan:	Prof. Dr. W. SEITZ

Tag der mündlichen Prüfung: 7.3.1962

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

MEINER MUTTER

IN LIEBE

MEINEM VÄTERLICHEN FREUND

Mgr. Dr. JOS. SCHEUBER AP. PROTONOTAR

IN DANKBARER ERINNERUNG

GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	7
Material und Methode	7
Die Herstellung von markierten Zellbestandteilen	10
Besprechung der Ergebnisse	11
Versuch 7/58 und 17/58	11
Versuch 19/58 und 24/58	12
Versuch 28/58	27
Versuch 34/58, 35/58 und 42/58	38
Versuch 45/58 und 48/58	51
Versuch 56/58	54
Besprechung der Ergebnisse	65
Zusammenfassung	67
Schrifttum	69

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546824_0047

EINLEITUNG

Mit der Einführung radioaktiv-markierter Elemente in die biochemische und medizinische Forschung hat sich ein ungeahnter Aufschwung in unseren Kenntnissen über die Zusammenhänge zwischen Stoffwechsel, Synthese zelleigener Verbindungen und Wachstum ergeben. Besonders für die Krebsforschung haben sich dabei Beweise für frühere theoretische Vorstellungen ergeben. Die alte Behauptung von WARBURG (1), dass der Tumor vom Körper aufgebaute Wirkstoffe für seine eigene Synthese aufnimmt und verwendet, konnte experimentell untermauert werden. Der Autonomie der Krebszelle bei morphologischer Betrachtung des maligen Wachstums steht im biochemischen Bereich weitgehende Stoffwechselabhängigkeit gegenüber.

Durch Anwendung markierter Verbindungen, hochmolekularer Zellbestandteile und durch das Studium ihrer Aufnahme und ihrer intracellulären Verteilung konnte gezeigt werden, dass eine elektive Resorption von Zellbausteinen durch Ascitestumorzellen möglich ist. (LETTRÉ u. Mitarb. (2)).

Die gestellte Aufgabe lautete vergleichend an bösartigen und gutartigen Geweben die Aufnahme von Partikeln bis zur Grössenordnung der Mitochondrien zu untersuchen. Diese Arbeiten sollten in vitro an Zell-Suspensionen und zerkleinerten Geweben mit Hilfe des markierten Isotopes Phosphor 32 durchgeführt werden. Die Wirkung verschiedener Substanzen auf die Aufnahme markierter Partikel sollte bestimmt werden.

MATERIAL UND METHODE

Es standen für diese Untersuchungen verschiedene Tumoren zur Verfügung:

I. DER EHRLICHSCHE MÄUSEASCITESTUMOR (MAT)

Er wurde 1932 von LOEWENTHAL und JAHN (3) durch Injektion einer Aufschwemmung von Zellen eines zu diesem Zeitpunkt schon lange als Impftumor bekannten, von Paul Ehrlich eingeführten spontanen Mammacarcinoms der Maus in die Bauchhöhle erzeugt. Der Tumor wächst im entstehenden Ascites in Form von freischwimmenden Zellen in der Bauchhöhle der Maus. Die Flüssigkeitsansammlung beginnt ca.3 Tage nach der Überimpfung. Im Kubikmillimeter finden sich etwa 100 bis 200 Millionen Tumorzellen.

Dieser flüssige Impftumor bietet den Vorteil, dass man ihn leicht und beliebig oft weiter transplantieren kann, dass alle Zellen sich in der gleichen Stoffwechsellage befinden und jeder Beeinflussung gleichmässig unterliegen. Für unsere Zwekke bestand der entscheidende Vorteil, dass eine Zerkleinerung der Geschwulst für die Suspension überflüssig war.

II. DAS SOLIDE WALKERCARCINOM

Dieser Tumor wird an verschiedenen Laboratorien seit 1926 gehalten. Es handelt sich um ein spontanes Mammacarcinom der Ratte. Es führt bei der Ratte durchschnittlich innerhalb von 3 Wochen zum Tode. An unserem Institut wurden verschiedene Unterlinien dieser Impfgeschwulst gehalten, teilweise wachsen diese Stämme in Ascitesform und sind biologisch von besonderem Interesse (4).

III. DAS WALKERCARCINOM IN ASCITESFORM

Es wächst stark hämorrhagisch, enthält durchschnittlich 30-40000 Zellen im Kubikmillimeter. Auf 10 Tumorzellen kommen 1-3 Leukocyten. Die Technik der Überimpfung entspricht der des Ehrlichschen Mäuseascitestumor. Die Vorteile der Benützung der Ascitesform entsprechen den unter I. beschriebenen.

IV. DAS SARKOM 37

Es handelt sich dabei um ein polymorphzelliges Sarkom, das bei der Maus wächst, innerhalb von 14 Tagen zum Tode des Tieres führt und am hiesigen Institut ebenfalls in die Ascitesform übergeführt wurde.

V. DAS JOSHIDA-SARKOM DER RATTE

Dieser Tumor wächst auf der weissen Ratte sowohl als Ascites wie auch als solider Tumor. Es handelt sich um ein spindelzelliges Sarkom, das innerhalb von ca. 3 Wochen zum Tode des Trägertieres führt.

VI. SPONTANTUMOREN DER MÄUSESTÄMME DBA u. C_3H

Diese beiden Mäusestämme sind durch eine wechselnde Zahl von spontanen Mammakrebsen ausgezeichnet. Diese Tumoren finden sich nur bei weiblichen Tieren, im Allgemeinen nach dem ersten Wurf, in Prozentzahl von 3 bis 12 % der Weibchen des Stammes.

Alle aufgeführten Krebse mit Ausnahme der in Ascitesform verwendeten, wurden unmittelbar nach Tötung des Tieres entnommen, in Ringer-Lösung gewaschen und anschliessend mit der Schere unter sterilen Bedingungen zu einem homogenen Brei zerkleinert. Anschliessend wurde das Tumormaterial in Ringer aufgenommen und mit 5000 Touren zentrifugiert. Der entstehende Überstand, welcher hauptsächlich die Trümmer von zerstörten Zellen enthält, wurde entfernt, der Rückstand in der dem Versuch entsprechenden Suspensionslösung aufgenommen. Im Falle der Rattenleber wurde auf die gleiche Weise verfahren, wie bei soliden Tumoren.

Versuchsansätze wurden in der sog. "Rührmaschine" vorgenommen (WRBA (4)). Das Prinzip dieses Gerätes sind Glasgefässe, in welchen Zellsuspensionen

durch Rührspindeln aus Glas am Sedimentieren gehindert werden. Diese Gefässe sind in einem Brutschrank konzentrisch angeordnet. An Stelle des Thermometers wird eine Motorwelle in den Brutschrank eingeführt. Durch Gummiringübertragung werden die Rührspindeln von dieser Welle bei geringer Drehzahl in Bewegung gehalten.

Phosphor 32 und seine Verwendung

Für biologische Versuche hat Phosphor 32 in grossem Massstab Eingang gefunden. Da Phosphor in zahlreichen zelleigenen Verbindungen vorkommt, kann er als ubiquitäre Substanz angesehen werden. Das Isotop 32 hat mit einer Halbwertszeit von ca. 14 Tagen eine für Versuchszwecke im biologischen Bereich günstige Wirkung. Es handelt sich dabei um einen mittleren B-Strahler. Der Nachweis dieser relativ energiereichen Strahlung ist im Geiger-Müller-Zählrohr sehr einfach möglich. Das Phosphorisotop 32 verhält sich im Organismus und in organischen Verbindungen genau wie das normale Isotop. Es zerfällt unter Abgabe von B-Strahlen in stabilen Schwefel.

Dieses Isotop ist zur kurzfristigen Markierung von Zellbestandteilen und organischen Verbindungen besonders geeignet, weil es leicht nachweisbar, relativ billig, ubiquitär und in seiner Strahlung wenig gefährdend ist.

P 32 wird als Orthophosphat in wässriger Lösung von der Industrie geliefert. Anorganisches Phosphat wurde in dieser Form nativ von uns verwendet.

Zur Herstellung markierter Zellbestandteile erhielten Versuchstiere intraperitoneale Injektionen von anorganischem Phosphat 32 in wässriger Lösung. Die Dosis wurde so gewählt, dass pro Maus ca. 20 µC zur Anwendung kamen. Nach dem Einbau des Isotops in die Leber, d.h. nach etwa 48 Stunden wurde das Organ entnommen und nach der weiter unten beschriebenen Methode in seine Zellbestandteile aufgearbeitet.

Der Nachweis des Verbleibens der angebotenen Indikatorsubstanz geschah in folgender Weise:

In verschiedenem zeitlichen Abstand nach dem Zusatz des Indikators wurden Proben der Zellsuspension mittels langer Kanülen entnommen. Die Zellsuspension wurde dann durch 5 Minuten dauerndes zentrifugieren mit 5000 Umdrehungen in Zellen und Suspensionsflüssigkeit getrennt. Längeres Zentrifugieren ist nicht möglich, weil die Einbauvorgänge während dieses Zeitraumes in unkontrollierbarer Weise weiter laufen. Anschliessend wurden vom zellfreien Überstand 0,5 ml entnommen. Das Gesamtvolumen des Präparates wurde bestimmt. Der Zellrückstand wurde in einem frischen Suspensionsmittel -üblicherweise Ringer-Lösung- resuspendiert. Auch davon wurden 0,5 ml als Messmenge entnommen und das Gesamtvolumen bestimmt.

Die flüssigen Messproben werden in Kronenverschlüssen aufgenommen. Diese metallischen Kronenverschlüsse haben den Vorteil, sehr einheitlich und ausserordentlich billig zu sein. Die abgefüllten Messproben wurden dann im Brutschrank bei 60 Grad getrocknet, anschliessend 10 Minuten bei 800 Grad verascht und im Geiger-Müller-Zählrohr gemessen. Zweck der Veraschung ist Beseitigung oder möglichste Verringerung des Selbstabsorptionsfehlers.

Die Messung erfolgt in einem zentrierten Behälter unterhalb des Fensterzählrohres über 2 Minuten. Die Messung wird wiederholt. Der halbierte Mittelwert der beiden Messungen wird als Impulszahl pro Minute angegeben. Multiplikation dieses Wertes mit dem Gesamtvolumen der Probe gibt die Gesamtimpulszahl, bezogen auf den Aktivitätswert in Überstand ≙ Suspensionsmittel und Rückstand = Zellmaterial.

DIE HERSTELLUNG VON MARKIERTEN ZELLBESTANDTEILEN

Nach Entnahme der Leber von Tieren, welche Injektionen von anorganischem Phosphat erhalten haben, wird das Organ mit dem Messerhomogenisator soweit zerkleinert, dass im Phasenkontrastmikroskop und im Ausstrichpräparat keine ganzen Zellen mehr nachweisbar sind. Dieser Brei von organischem Material wird mit einer Verdünnung von ca. 1 : 5 meist in isotonischer Salzlösung aufgenommen und 15 Minuten lang mit ca. 10000 g zentrifugiert. Durch diesen Vorgang ist sichergestellt, dass etwa noch vorhandene ganze Zellen entfernt werden. Danach wird der Überstand entnommen, der Rückstand wird verworfen. Der so gewonnene Überstand wird auf der Ultrazentrifuge eine Stunde lang sedimentiert. Die verwendete Spinco-Ultrazentrifuge wird dabei mit vollen Touren gefahren, dass bedeutet, dass das Präparat durchschnittlich mindestens 40000 g ausgesetzt wird. Bei dieser Drehzahl fallen alle Zellbestandteile bis zur Grösse der kleinsten Mikrosomen. Der entstehende Überstand enthält das gelöste Protoplasma und wird verworfen.

Der Rückstand enthält sehr kleine Kernbruchstücke, die Gesamtheit der Mitochondrien und die Mikrosomenfraktion. In diesem Präparat vorhandene Indikatorsubstanz ist weit über 90 % organisch eingebaut. Im Folgenden heissen solche Präparate "markierte Zellbestandteile".

Bei der von uns gewählten Darstellung wird die im Strahlenmessgerät festgestellte Impulszahl für den jeweiligen Entnahmezeitpunkt aus Zellmaterial und Überstand addiert und gleich Hundert Prozent gesetzt. Der zum Zeitpunkt Null zugesetzten Aktivität von hundert Prozent entspricht zu den üblichen Versuchszeiten (etwa nach 15, 30 und 120 Minuten) eine Verteilung dieser Aktivität auf Zellmaterial und Überstandswert. Die Verbindung der so gewonnenen Versuchspunkte liefert eine Kurve, deren Verlauf Aufschluss über die Aktivitätsverteilung während des Versuchszeitraumes gibt.

In einem Versuch (7/58) wurde nach der Resorption des in verschiedener Form

angebotenen Phosphates am Zellmaterial eine Extraktion mit Trichlor-Essigsäure vorgenommen. Die Extraktion mit 7 %iger Trichlor-Essigsäure bewirkt eine Trennung in säurelösliche- und säure-unlösliche Anteile. Die säurelösliche Substanz entspricht dabei der Gesamtheit der niedermolekularen, der Säurerückstand den hochmolekularen Zellinhaltsstoffen. Durch diese Methode ist es möglich, festzustellen, in wieweit angebotene radioaktiv markierte Substanz bereits hochmolekular innerhalb der Zelle eingebaut ist.

Bei Beginn des Versuches wurden bestimmten Proben verschiedene Substanzen zugesetzt. Als Kontrolle gilt jeweils der Ansatz welcher nur das radioaktive Präparat ohne weiteren Zusatz enthält.

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Insgesamt wurden 11 Resorptionsversuche der beschriebenen Art mit Hilfe des dafür entwickelten Rührsystems durchgeführt. Die Versuche werden im Folgenden einzeln in der chronologischen Folge ihres zeitlichen Ablaufes besprochen.

VERSUCH 7/58

Mäuseascitestumorzellen im gleichen Suspensionsmedium (Tyrodelösung) erhalten Zusätze von anorganischem Phosphat und von Zellpartikeln, welche mit radioaktivem Phosphat markiert worden waren. Jeweils gleiche Proben erhalten zusätzlich einen Kubikmillimeter von 10 %iger Glucoselösung auf zehn Kubikmillimeter. In diesem Versuch wurde anschliessend eine Trichlor-Essigsäure-Extraktion vorgenommen. Die Grösse aller fünf Versuchsansätze liegt etwa in der gleichen Streuung. Bemerkenswert ist, dass die Probe mit Zusatz organischen Phosphates und von Glucoselösung an der oberen Begrenzung dieser Streuung liegt. Die anorganischen Proben, auch die mit Glucosezusatz liegen an der unteren Grenze. Bei der Trichlor-Essigsäure-Extraktion ergibt sich erwartungsgemäss ein hoher Wert für hochmolekulare Phosphataktivität bei den organischen Proben, wobei der höchste bei der Probe mit Glucosezusatz nachweisbar ist. Zusatz von anorganischem Phosphat liefert nur geringe Aktivität im hochmolekularen Bereich der Zellinhaltsstoffe. Überraschend ist, dass die Werte für die Trichlor-Essigsäure-Extraktion der gekochten Zellen mit Zusatz organischen Phosphates sehr hohe Säurerückstände geben. Wahrscheinlich handelt es sich dabei darum, dass das fixierte Zellmaterial Zellpartikel adsorbiert und bei der Zentrifugierung mitreisst.

VERSUCH 17/58

Fünf Versuchsserien wurden in gleichen Mengen von nativem Ascites 1 : 1 mit Tyrode verdünnt, angesetzt. Als sechstes kam eine Probe von gekochtem Serum zur Anwendung. In allen Versuchen wurde als markiertes Präparat Granula aus phos-

phatmarkierter Leber genommen. Es zeigt sich in diesem Versuch ganz eindeutig, dass bei Zusatz von Glucose ein ganz erheblicher Anstieg der Aktivitätsaufnahme erfolgt. Beide Proben, welche unabhängig voneinander untersucht worden waren und in gleicher Weise einen Zusatz von 1 % Glucose erhalten hatten, zeigen einen stetigen Anstieg der Aufnahme markierter Substanz im gesamten Versuchszeitraum. Nach drei Stunden haben diese Proben 75 % der vorhandenen Aktivität in ihre Zellen aufgenommen. Ascitestumor ohne Glucosezusatz hat im gleichen Zeitraum nur 30 % der Aktivität incorporiert. Der Butazolidinzusatz sowohl als auch Zusatz von Butazolidin und Glucose hat eine Hemmung der Aufnahme auf ca. 20 % zur Folge. Der gleiche Wert findet sich auch beim durch Kochen denaturierten und koagulierten Pferdeserum. Auch hier dürfte dieser fassbare Wert in einer Probe denaturierten Eiweisses ein adsorptiver Oberflächeneffekt sein.

Bei diesem Versuch ergibt sich in sehr eindeutiger Weise, dass die Aufnahme markierter Zellpartikel bis zur Grösse der Mitochondrien durch gleichzeitiges Angebot von Glucose erheblich gesteigert werden kann. Zugesetztes Butazolidin hebt die Glucosewirkung auf.

VERSUCH 19/58

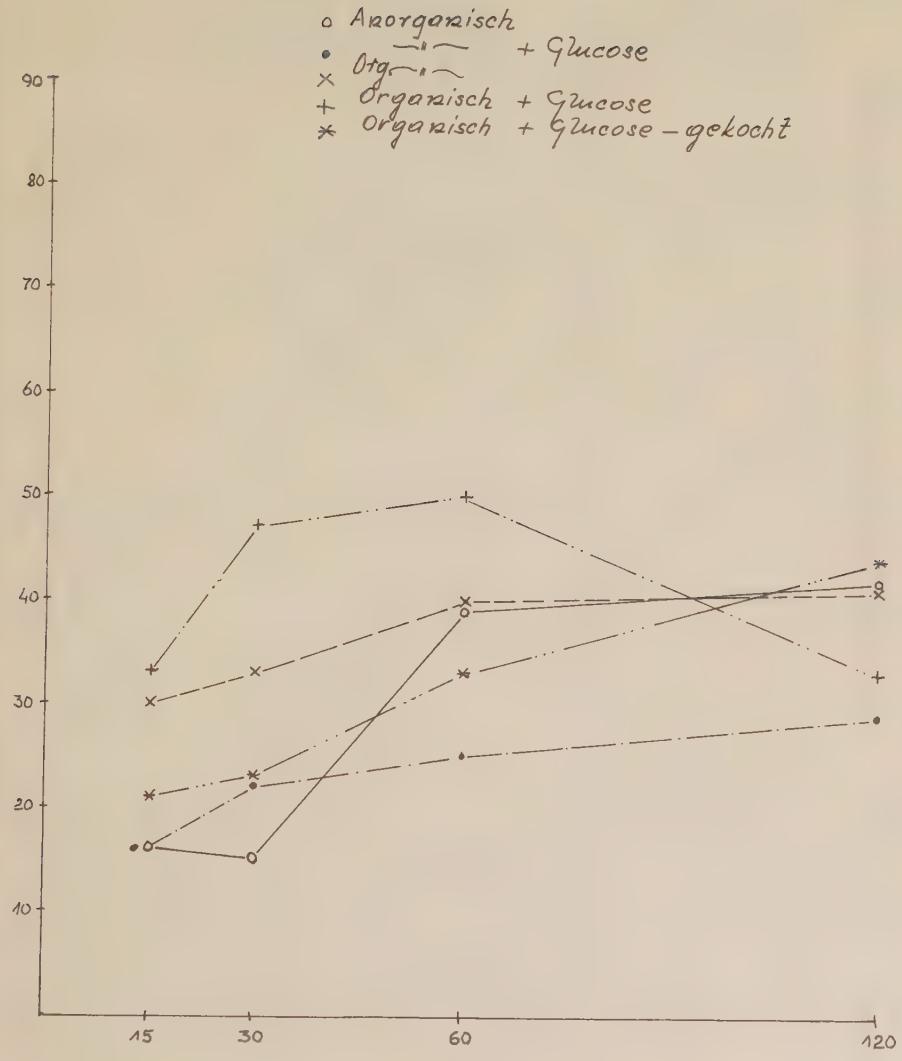
Es wurden 3 Versuchsreihen suspendiert mit der Schere zerkleinerter Rattenleber verglichen mit 3 Versuchsreihen von suspendiertem soliden Walktertumor. Dabei wurde jweils eine Probe mit anorganischem, eine Probe mit organischem und eine Probe mit organischem Phosphat unter Glucosezusatz in der üblichen Weise versetzt.

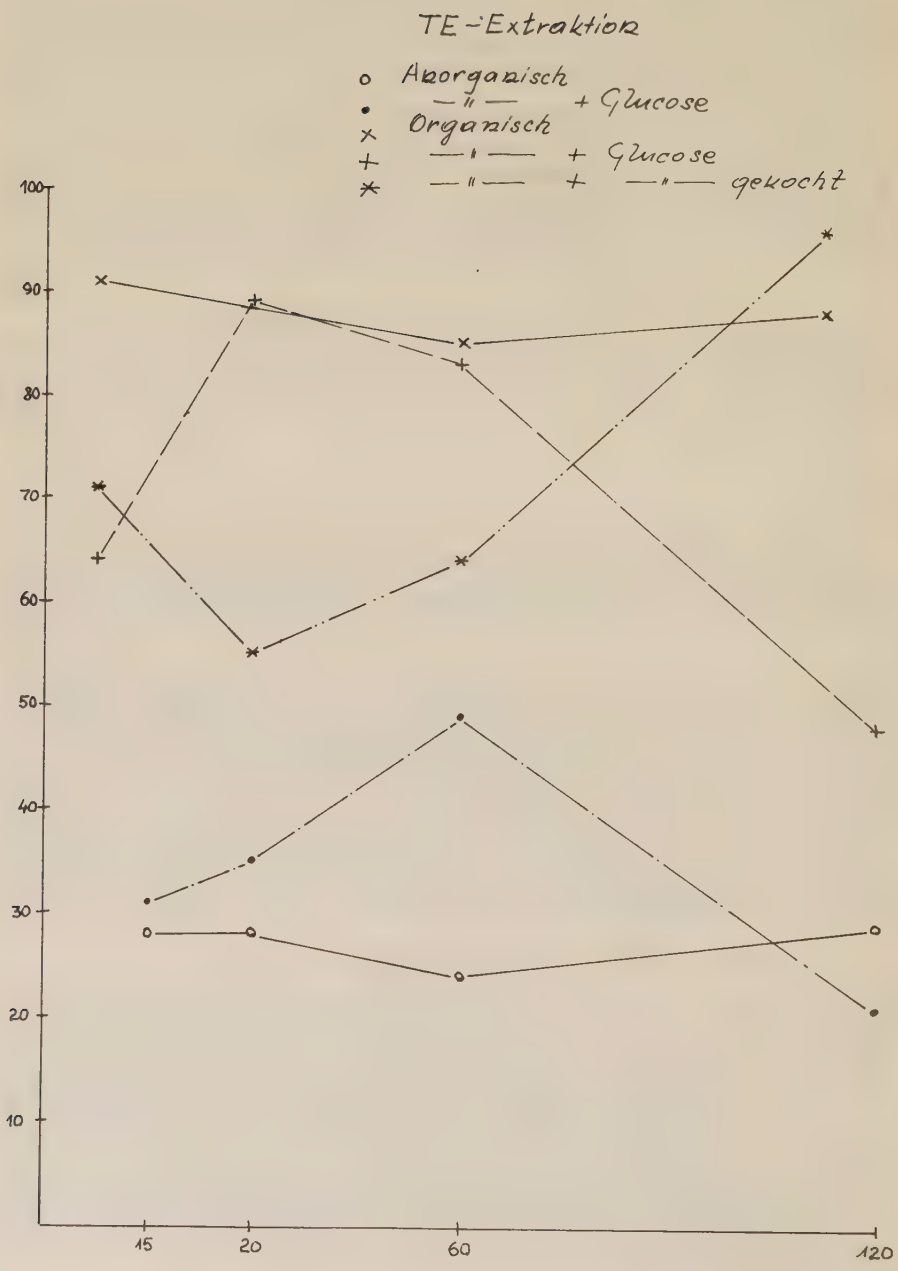
5 Proben zeigen etwa die gleiche Grössenordnung der aufgenommenen Phosphataktivität und lediglich im Falle der Tumorsuspension mit Zusatz von Glucose und organischem Phosphat ergibt ein unterschiedliches Verhalten. Zerkleinerter Walkertumor nimmt unter Zusatz von Glucose stetig ansteigend markierte Zellpartikel auf, so dass nach 4 Stunden nahezu 95 % der angebotenen Aktivität intrazellulär verankert sind. Die übrigen Proben bewegen sich in der Grössenordnung zwischen 10 und 20 % und lassen keine signifikanten Unterschiede erkennen.

VERSUCH 24/58

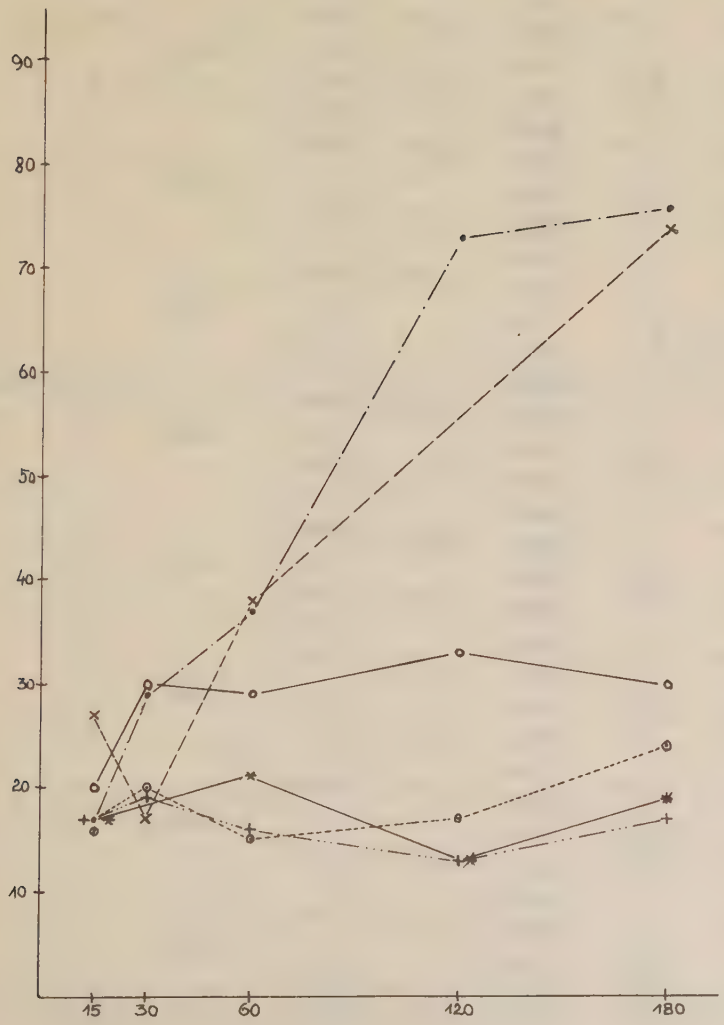
In einem über 6 Stunden währenden Versuch wurde die Aufnahmegrösse eines spontanen Fibroadenoms der Ratte mit derjenigen des soliden Walker-Carcinoms der Ratte untersucht. Während im Falle des Walker-Carcinoms die beiden Proben mit Glucosezusatz und der Ansatz mit nach 3 Stunden wiederholtem Glucosezusatz an der oberen Grenze der Streuung liegen, zeigt sich für das spontane Fibroadenom ein unterschiedliches Verhalten, das dadurch gekennzeichnet ist, dass beide Proben dieses Tumors eine abfallende Tendenz der Resorptionskurve zeigen. Möglicherweise ist dieser Tumor gegen die Zerkleinerung und die Suspension in

7/58


o Anorganisch
• Otg. ~ + Glucose
× Organisch + Glucose
+ Organisch + Glucose – gekocht
90
80
70
60
50
40
30
20
10
15
30
60
120


TE-Extraktion
Anorganisch
— " — + Glucose
Organisch
— " — + Glucose
— " — + — " — gekocht
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
15
20
60
120

17/58



o Ascites + Leberzellpartikel
• —"— + —"— + Glucose
× —"— + —"— + —"—
+ —"— + —"— + Butazolidin + Glucose
✱ —"— + —"— + —"—
⊙ Serum gekocht + Leberzellpartikel

Mark.	Vol.	Inhalt	Imp.	Mittel	Gesamt	Summe	%	
1	1,4	U I	47508 47897	47702	66780		84	N15'
						79630		
6	2,3	R I	5556 5414	5585	12850		16	
2	1,6	UII	26353 26254	26308	42200		84	
						49800		
8	2,25	R II	3383 3393	3388	7600		16	
3	2,15	U III	681 674	677	1455		70	
						2083		
11	1,75	R III	355 347	351	628		30	
4	1,9	U IV	2300 2472	2386	4540		67	
						6790		
12	2,25	R IV	950 1019	984	2250		33	
5	1,6	U V	312 290	301	482		79	
						615		
7	2,55	R V	58 57	58	133		21	
13	1,5	U I	33913 33986	33949	51800		85	N30'
						93380		
23	2,0	R I	6829 6799	6844	13580		15	
14	1,15	U II	22488 22435	22471	25450		78	
						32910		
24	1,8	R II	4134 4162	4148	7460		22	
15	2,05	U III	468 513	490	981		67	
						1458		
25	2,25	R III	210 214	212	477		33	
16	1,7	U IV	514 538	526	894		53	
						1699		
26	2,1	R IV	391 377	384	805		47	
17	1,8	U V	420 440	430	774		77	
						1026		
27	2,2	R V	110 116	113	252		23	

Mark.	Vol.	Inhalt	Imp.	Mittel	Gesamt	Summe	%	
33	1,05	U I	29320 29222	29274	30700		61	N60'
						50000		
50	2,25	R I	8510 8676	8593	19300		39	
35	1,3	U II	21585 21682	21626	28500		75	
						38250		
51	2,20	R II	4415 4428	4421	9750		25	
36	1,55	U III	609 593	601	945		60	
						1395		
52	2,10	R III	248 277	262	550		40	
37	1,25	U IV	511 501	506	634		50	
						1263		
53	2,35	R IV	276 260	268	629		50	
38	1,7	U V	300 322	311	528		67	
						794		
54	2,4	R V	112 109	111	266		33	
65	2,0	U I	30061 30250	30155	62000		58	N120'
						107200		
70	3,5	R I	12975 12943	12959	45200		42	
66	1,7	U II	23156 23411	23284	34800		71	
						48550		
71	3,5	R II	3951 3921	3936	12750		29	
67	1,4	U III	470 502	486	681		59	
						1157		
72	3,9	R III	120 124	122	476		41	
68	1,4	U IV	2050 2026	2038	2820		67	
						4230		
73	3,9	R IV	377 343	360	1410		33	
69	1,7	U V	231 220	226	382		56	
						678		
74	4,1	R V	69 74	72	296		44	

Mark.	Vol.	Inhalt	Imp.	Mittel	Gesamt	Summe	%	
18	1,8	Te-E I	4025 3878	3951	7120	9870	72	TE15'
28	1,1	Te-R I	2464 2484	2474	2750		28	
19	1,0	Te-E II	4323 4301	4312	4780	6948	69	
29	1,3	Te-R II	1716 1626	1671	2168		31	
20	1,1	Te-E III	29 38	33	36	414	9	
30	1,15	Te-R III	308 347	328	378		91	
21	1,3	Te-E IV	403 447	425	556	1530	36	
31	1,4	Te-R IV	660 657	659	974		64	
22	1,2	Te-E V	40 43	42	100	184	29	
32	1,3	Te-R V	100 100	100	130		71	
39	1,3	Te-E I	5441 5547	5494	7140	9940	72	TE30'
44	1,75	Te-R I	1574 1644	1609	2800		28	
40	1,1	Te-E II	2680 2605	2642	2910	4450	65	
45	1,7	Te-R II	900 914	907	1540		35	
41	1,15	Te-E III	46 42	44	448	717	61	
46	1,75	Te-R III	144 164	154	269		39	
42	1,2	Te-E IV	62 53	66	79	724	11	
47	1,95	Te-R IV	330 332	331	645		89	
43	1,2	Te-E V	35 43	41	49	110	45	
49	1,75	Te-R V	36 33	35	61		55	

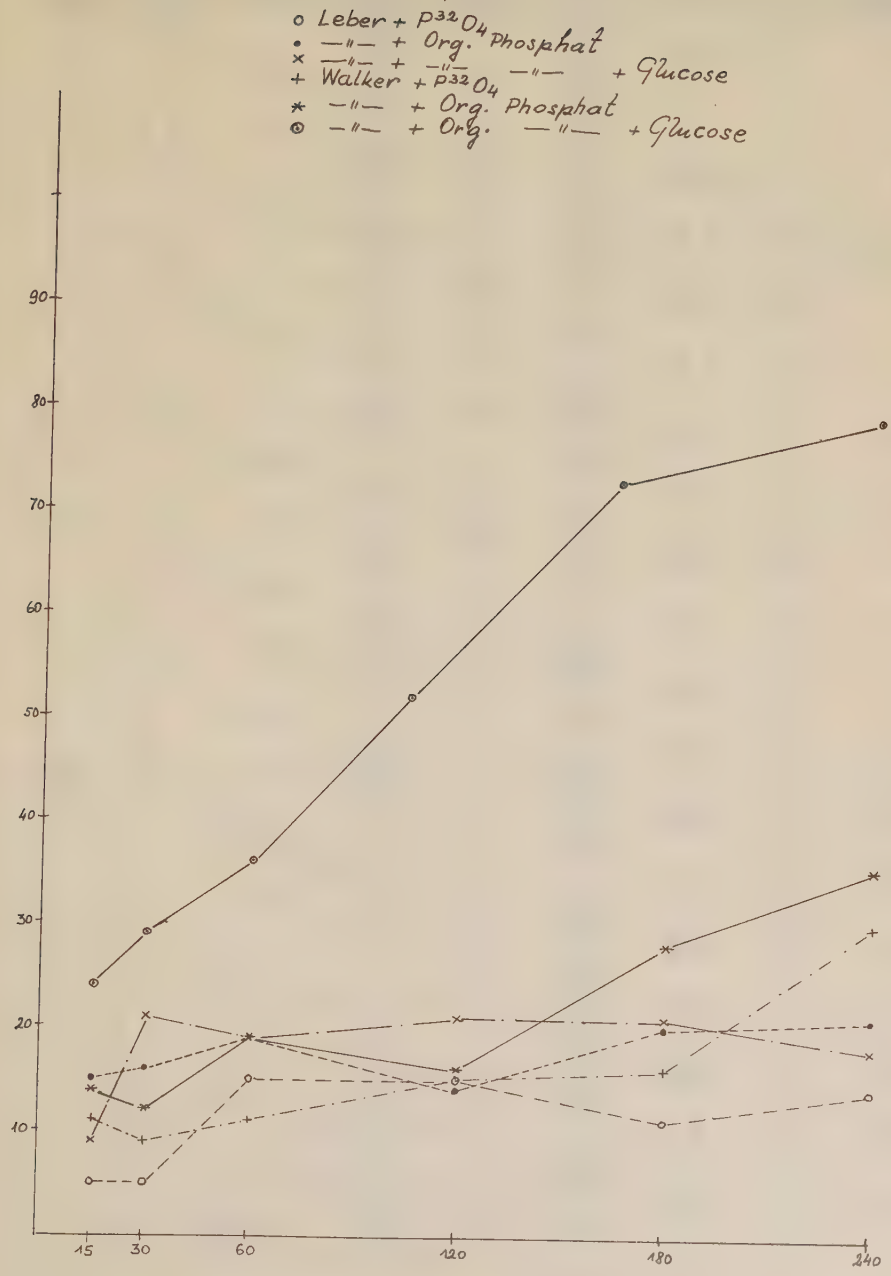
Mark.	Vol.	Inhalt	Imp.	Mittel	Gesamt	Summe	%	
60	1,35	Te-E I	7661 7851	7756	10400		76	TE60'
61	1,6	Te-R I	2044 2020	2032	3240	13640	24	
59	1,35	Te-E II	2973 2850	2912	3930		51	
55	1,7	Te-R II	1254 1325	1290	2190	6120	49	
58	1,35	Te-E III	40 53	47	63		15	
62	1,65	Te-R III	204 217	211	211	411	85	
57	1,0	Te-E IV	64 56	60	60		17	
63	1,6	Te-R IV	166 188	177	283	343	83	
56	1,3	Te-E V	30 28	29	33		36	
64	1,85	Te-R V	28 36	32	59	92	64	
75	2,3	Te-E I	11894 12000	11957	24500		71	TE120'
80	3,5	Te-R I	2888 2750	2820	9970	34470	29	
76	2,6	Te-E II	3365 3300	3332	8660		79	
81	3,9	Te-R II	642 645	648	2530	11190	21	
77	2,5	Te-E III	25 12	19	47		12	
82	3,2	Te-R III	104 102	103	330	377	88	
78	2,8	Te-E IV	225 211	218	610		52	
83	4,0	Te-R IV	137 135	136	544	1154	48	
79	2,3	Te-E V	16 13	15	34		4	
84	3,6	Te-R V	252 260	256	920	954	96	

Mark.	Vol.	Inhalt	Imp.	Mittel	Gesamt	Summe	%	
1	1,7	U I	1437 1378	1387	2471		80	15'
14	1,6	R I	385 376	380	608	2949	20	
2	2,4	U II	1057 1095	1076	2590		83	
15	1,5	R II	323 367	345	517	3107	17	
3	2,1	U III	1224 1204	1214	2540		73	
16	1,6	R III	438 423	431	690	3230	27	
4	2,15	U IV	1358 1430	1394	2900		83	
17	1,5	R IV	407 378	393	589	3489	17	
5	2,4	U V	1270 1236	1253	3000		83	
18	1,65	R V	400 362	381	630	3630	17	
6	2,3	U VI	761 978	869	2000		83	
19	1,6	R VI	263 254	258	414	2414	17	
7	2,3	U I	1808 1848	1828	4190		70	30'
20	1,9	R I	903 930	917	1745	5935	30	
8	1,8	U II	1027 1017	1022	1835		70	
21	1,6	R II	465 500	483	773	2608	30	
10	2,25	U III	1142 1187	1165	2610		83	
22	1,6	R III	316 344	332	532	3142	17	
13	2,5	U IV	1193 1204	1198	2980		81	
23	1,9	R IV	288 300	294	563	3543	19	

Mark.	Vol.	Inhalt	Imp.	Mittel	Gesamt	Summe	%	
11	1,5	U V	1242 1258	1250	1871		52	30'
24	1,35	R V	1340 1240	1290	1740	3611	48	
12	2,3	U VI	908 910	909	2090		80	
25	1,65	R VI	308 317	313	516	2606	20	
26	1,9	U I	1600 1670	1635	3100		71	60'
33	1,35	R I	954 937	946	1280	4380	29	
27	2,2	U II	984 987	986	2170		63	
34	1,6	R II	774 706	790	1261	3431	37	
28	1,7	U III	999 1020	1010	1720		62	
35	1,4	R III	479 463	471	660	2380	38	
29	2,2	U IV	1340 1240	1290	2840		84	
36	1,5	R IV	348 353	351	526	3366	16	
31	1,9	U V	1132 1170	1151	2190		79	
37	1,5	R V	379 400	389	584	2774	21	
32	2,3	U VI	860 861	861	1980		85	
38	1,45	R VI	232 268	250	361	2341	15	
39	1,6	U I	1350 1380	1365	2180		67	120'
44	2,4	R I	429 470	449	1075	3255	33	
40	2,3	U II	311 346	329	755		27	
45	2,5	R II	820 843	833	2080	2835	73	

Mark.	Vol.	Inhalt	Imp.	Mittel	Gesamt	Summe	%	
41	2,10	U IV	1253 1275	1263	2650		87	120'
						3060		
46	2,0	R IV	195 215	205	410		13	
42	2,4	U V	1495 1486	1490	3580		87	
						4134		
47	2,0	R V	280 274	277	554		13	
43	2,2	U VI	920 980	950	2090		83	
						2517		
48	2,4	R VI	190 166	178	427		17	
50	2,6	U I	1320 1309	1315	3400		70	180'
						4854		
56	1,9	R I	751 815	783	1454		30	
51	3,4	U II	334 336	335	1180		24	
						4990		
61	2,0	R II	1900 1927	1914	3810		76	
52	2,8	U III	373 380	377	1060		26	
						3990		
62	1,8	R III	1605 1660	1635	2930		74	
53	3,8	U IV	1200 1193	1197	4525		83	
						5455		
63	1,8	R IV	523 511	517	930		17	
54	2,0	U V	1450 1460	1455	2910		81	
						3596		
64	1,75	R V	392 392	392	686		19	
55	4,5	U VI	1006 1021	1014	4550		76	
						6010		
65	4,6	R VI	302 320	311	1460		24	

19/58


o Leber + $P^{32}O_4$
• —"— + Org. Phosphat
× —"— + —"— —"— + Glucose
+ Walker + $P^{32}O_4$
* —"— + Org. Phosphat
⊙ —"— + Org. —"— + Glucose
90
80
70
60
50
40
30
20
10
15
30
60
120
180
240

Mark.	Vol.	Inhalt	Imp.	Mittel	Gesamt	Summe	%	
1	2,25	U I	4400 4320	4315	9700		95	15'
7	2,1	R I	265 231	248	521	11221	5	
2	2,3	U II	1535 1596	1565	3590		85	
8	1,75	R II	354 340	347	607	4197	15	
3	2,15	U III	1282 1241	1262	2710		92	
10	1,8	R III	395 370	383	695	3405	8	
4	1,85	U IV	7880 7713	7746	14300		89	
11	1,6	R IV	1125 1152	1139	1810	16110	11	
5	1,85	U V	6035 6023	6029	11105		86	
12	1,6	R V	1153 1115	1129	1791	12896	14	
6	2,25	U VI	1426 1467	1446	3240		76	
13	1,75	R VI	574 582	578	1010	4250	24	
14	2,6	U I	4397 4381	4389	11400		95	30'
20	2,0	R I	323 316	319	638	12038	5	
15	2,7	U II	1279 1226	1253	3380		84	
21	1,9	R II	342 342	342	650	4030	16	
16	2,2	U III	1030 1121	1075	2360		79	
22	2,1	R II	314 304	309	649	3009	21	
17	2,4	U IV	5836 6000	5918	14200		91	
23	2,1	R IV	700 648	674	1410	15610	9	

Mark.	Vol.	Inhalt	Imp.	Mittel	Gesamt	Summe	%	
18	2,1	U V	13111 13000	13060	27300		88	30'
						31290		
24	2,1	R V	1906 1904	1905	3990		12	
19	2,4	U IV	1415 1433	1424	3410		71	
						4800		
25	2,0	R VI	638 747	688	1390		29	
26	2,2	U I	3997 4074	4035	8860		85	60'
						10390		
34	2,2	R I	713 865	699	1530		15	
27	2,1	U II	1258 1230	1239	2580		81	
						3168		
35	2,7	R II	210 226	218	588		19	
28	2,2	U III	1148 1180	1169	2550		82	
						3098		
36	2,0	R III	249 300	274	548		18	
29	2,4	U IV	5505 5668	5596	13400		89	
						15030		
37	2,6	R IV	630 632	631	1630		11	
30	2,0	U V	11694 11930	11812	23600		82	
						28890		
38	2,8	R V	1873 1924	1898	5920		18	
31	2,2	U VI	1252 1251	1252	2750		64	
						4330		
39	2,8	R VI	579 550	565	1580		36	
40	2,4	U I	4400 4537	4470	10060		75	120'
						11810		
46	2,4	R I	730 760	745	1810		15	
41	2,5	U II	1476 1466	1471	3680		86	
						4297		
47	2,15	R II	300 274	287	617		14	

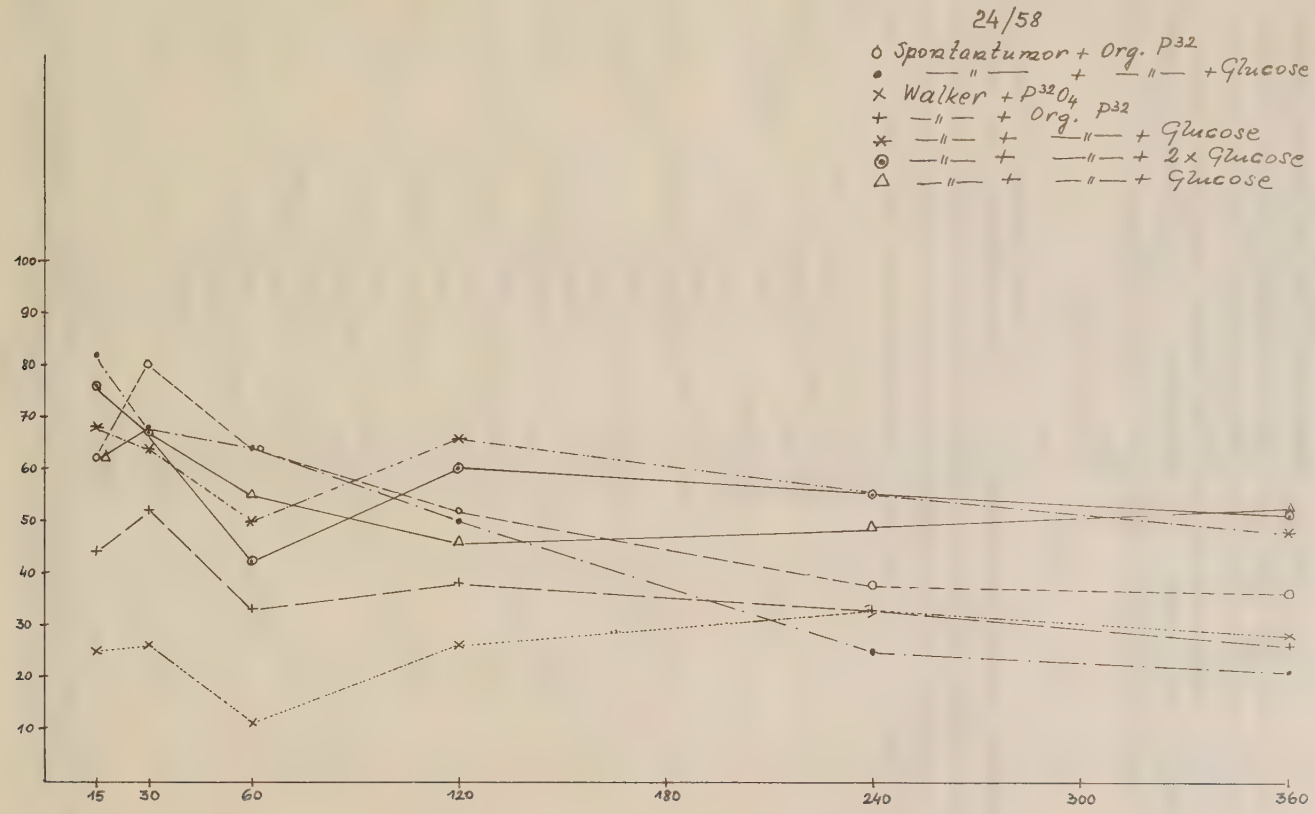
Mark.	Vol.	Inhalt	Imp.	Mittel	Gesamt	Summe	%	
42	2,4	U III	1212 1212	1212	2900		79	120'
						2512		
48	1,9	R III	334 312	322	612		21	
43	2,4	U IV	6223 6122	6172	14800		85	
						17300		
49	1,9	R IV	1152 1174	1163	2500		15	
44	2,1	U V	9529 9400	9465	19805		84	
						23495		
50	2,05	R V	1853 1762	1807	3690		16	
45	2,3	U VI	950 992	971	2240		48	
						4900		
51	2,1	R VI	1242 1306	1274	2660		52	
52	2,45	U I	3818 3931	3875	9650		89	180'
						10840		
59	2,4	R I	482 508	496	1190		11	
53	2,4	UII	1320 1347	1334	3200		80	
						4012		
60	2,7	R II	300 302	301	812		20	
54	2,4	U III	1175 1156	1166	2780		80	
						3483		
61	2,45	R III	275 300	287	703		20	
55	3,0	U IV	6358 6577	6468	19400		84	
						23120		
62	2,7	R IV	1395 1369	1382	3720		16	
56	3,05	U V	5300 5252	5276	16000		72	
						22150		
63	2,5	R V	2400 2528	2464	6150		28	
57	2,8	U VI	548 547	548	1530		27	
						5680		
64	2,25	R VI	1800 1908	1854	4150		73	

Mark.	Vol.	Inhalt	Imp.	Mittel	Gesamt	Summe	%	
65	2,9	U I	4220 4380	4300	12400		86	240*
71	2,6	R I	757 804	781	2030	14430	14	
66	3,1	U II	1345 1300	1323	4090		79	
72	2,7	R II	388 408	398	1070	5160	21	
67	3,7	U III	1155 1161	1158	4250		72	
73	2,5	R III	428 438	433	960	5210	18	
68	3,0	U IV	5791 6036	5913	17700		70	
74	2,7	R IV	2847 2929	2888	7780	25480	30	
69	3,15	U V	5610 5698	5654	17800		67	
75	2,7	R V	3140 3251	3195	8620	26420	33	
70	3,6	U VI	326 366	346	1240		18	
76	2,7	R VI	2010 2000	2005	5400	6640	82	

Hanks. Lösung empfindlicher und die abfallende Tendenz der Kurve, welche einer Freisetzung markierter Substanz aus den Zellen entsprechen müsste, Ausdruck für Zerfallsvorgänge der Zellen in der Tumorsuspension. Am Ende des Versuches liegen (nach 6 Std.) die drei Versuchsansätze mit Glucosezusatz beim Walker-Ca. eindeutig 20-40 % über den anderen Proben.

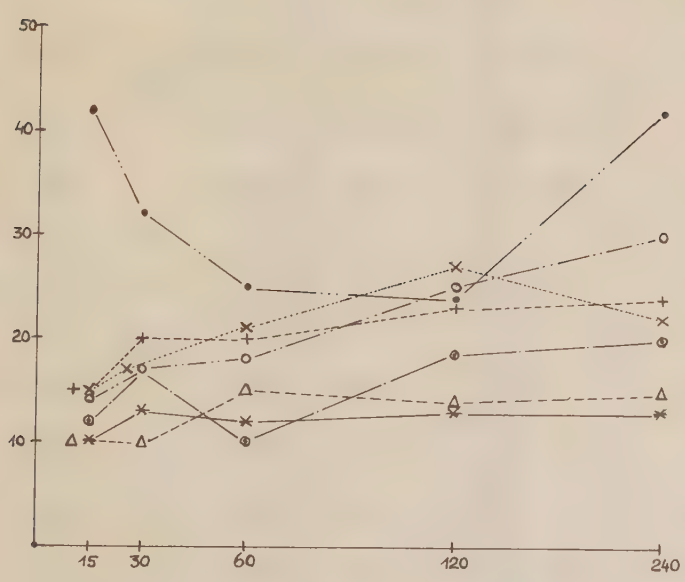
VERSUCH 28/58

In diesem Versuch wurde die Aufnahme von markierten Zellpartikeln durch Mäuseascitestumor mit und ohne Glucosezusatz sowie die Aufnahme von Zellpartikeln durch zerkleinerten soliden Walker-Tumor. Im Falle des Walker-Carcinoms wurde Eisenzucker, Glucose mit gleichzeitigem Zusatz von Monojodacetat sowie Glucose am gekochten Tumor zugesetzt. Es zeigt sich, dass die von phosphatmarkierten Partikeln bei gleichzeitigem Glucosezusatz viel schneller erfolgt, als bei Verwendung von Mäuseascitestumor ohne Glucose.


24/58
○ Spontantumor + Org. P32
● —"— + —"— + Glucose
× Walker + P32O4 P32
+ —"— + Org. P32
✱ —"— + —"— + Glucose
◎ —"— + —"— + 2 x Glucose
△ —"— + —"— + Glucose
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
15
30
60
120
180
240
300
360

28/58

∘ Ascites + Partikel
• Ascites + Partikel + Glucose
× Walker + Partikel + Fe Zucker
+ Walker + Partikel
* Walker + Partikel + Glucose + Monojod
△ Walker + Partikel + Glucose (gekocht)



Mark.	Vol.	Inhalt	Imp.	Mittel	Gesamt	Summe	%	
16	1,3	U I	2328 2308	2318	3000		38	15'
17	3,1	R I	1561 1570	1565	4840	7840	62	
18	1,3	U II	1220 1225	1223	1580		18	
19	2,5	R II	2720 2770	2745	6850	8430	82	
20	1,7	U III	15780 15660	15720	26700		75	
21	2,6	R III	3130 3150	3140	8817	35517	25	
22	1,8	U IV	3860 3925	3895	7000		56	
23	2,0	R IV	2727 2847	2787	5560	12560	44	
24	2,2	U V	1125 1102	1114	2440		32	
25	1,85	R V	2800 2794	2797	5160	7600	68	
26	2,0	U VI	784 793	788	1575		24	
27	2,0	R VI	2470 2560	2525	5030	6605	76	
28	1,7	U VII	950 929	939	1590		38	
29	2,0	R VII	1320 1283	1302	2600	4190	62	
1	0,9	U I	1624 1574	1599	1450		20	30'
2	2,5	R I	2311 2418	2361	5900	7350	80	
3	1,7	U II	1333 1328	1331	2260		32	
4	2,45	R II	1957 2000	1979	4805	7065	68	
5	1,9	U III	15332 15307	15320	29000		74	
6	1,75	R III	5948 6045	5998	10540	39540	26	

Mark.	Vol.	Inhalt	Imp.	Mittel	Gesamt	Summe	%	
7	1,8	U IV	3305 3272	3289	5900		48	30'
						12150		
8	2,5	R IV	2507 2502	2505	6250		52	
10	2,1	U V	1092 1056	1074	2250		38	
						6180		
11	2,35	R V	1670 1685	1678	3930		64	
12	2,2	U VI	905 852	879	1930		33	
						5820		
13	2,3	R VI	1700 1680	1690	3890		67	
14	1,7	U VII	1036 1022	1029	1735		32	
						5295		
15	2,2	R VII	1624 1632	1628	3560		68	
30	1,0	U I	2050 2032	2041	2041		36	60'
						5461		
31	1,8	R I	1900 1912	1906	3420		64	
32	1,8	U II	1530 1535	1533	2760		36	
						7740		
33	2,5	R II	1940 2040	1990	4980		64	
34	2,1	U III	13784 14050	13917	29200		89	
						32690		
35	1,8	R III	2000 1890	1945	3490		11	
36	2,0	U IV	4400 4322	4366	8740		67	
						12970		
37	2,5	R IV	1700 1693	1697	4230		33	
38	2,3	U V	1056 1100	1078	2460		50	
						5000		
39	2,1	R V	1224 1200	1212	2540		50	
40	2,5	U VI	850 885	867	2170		58	
						3730		
41	2,5	R VI	611 634	623	1650		42	

Mark.	Vol.	Inhalt	Imp.	Mittel	Gesamt	Summe	%	
42	2,0	U VII	1177 1180	1179	2340		45	60'
						5200		
43	2,9	R VII	960 950	955	2860		55	
44	1,5	U I	2854 2875	2864	4200		48	120'
						8915		
45	3,0	R I	1520 1560	1540	4625		52	
46	1,2	U II	2135 2135	2135	2560		50	
						5120		
47	2,9	R II	863 854	859	2560		50	
48	1,0	U III	15035 14904	14969	14969		74	
						20269		
49	1,8	R III	2960 2930	2945	5300		26	
50	1,5	U IV	5340 5350	5345	8020		62	
						13060		
53	2,8	R IV	1787 1820	1804	5040		38	
54	1,9	U V	1113 1150	1132	2150		34	
						6330		
55	2,6	R V	1600 1620	1610	4180		66	
56	2,1	U VI	1018 1040	1029	2160		40	
						5460		
57	2,5	R VI	1320 1330	1325	3300		60	
58	1,9	U VII	1210 1240	1225	2320		54	
						4330		
59	2,3	R VII	905 910	908	2010		46	
60	1,7	U I	3198 3205	3198	5430		62	240'
						8730		
61	2,5	R I	1320 1330	1325	3300		38	
63	2,1	U II	2710 2750	2730	5740		75	
						7630		
62	2,8	R II	670 680	675	1890		25	

Mark.	Vol.	Inhalt	Imp.	Mittel	Gesamt	Summe	%	
64	1,6	U III	13626 13600	13613	21800		67	240'
65	2,7	R III	4240 4220	4230	11405	33205	33	
66	1,6	U IV	5265 5165	5215	8350		67	
67	2,9	R IV	1362 1450	1407	4050	12400	33	
68	2,9	U V	1300 1270	1285	3705		45	
69	2,5	R V	1800 1763	1782	4450	8155	55	
70	2,2	U VI	917 902	910	2000		50	
71	2,5	R VI	820 800	810	2020	4020	50	
72	2,3	U VII	1210 1260	1235	2825		51	
73	3,1	R VII	873 900	882	2740	5565	49	
74	1,0	U I	2864 2910	2887	2887		64	360'
75	2,2	R I	760 740	750	1650	4537	36	
76	2,3	U II	2500 2450	2475	5630		79	
77	1,7	R II	880 890	885	1505	7185	21	
78	1,8	U III	11520 11336	11426	20700		72	
79	1,7	R III	4600 4630	4615	7850	28550	28	
80	1,7	U IV	5070 5070	5070	8625		74	
81	2,15	R IV	1400 1420	1410	3030	11655	26	
82	2,1	U V	1255 1184	1210	2640		52	
83	2,5	R V	950 920	935	2340	4980	48	

24/58

Mark.	Vol.	Inhalt	Imp.	Mittel	Gesamt	Summe	%	
84	2,35	U VI	826 870	848	1990		49	360'
						4080		
85	2,25	R VI	920 940	930	2090		51	
86	1,9	U VII	1070 1041	1056	2000		48	
						4160		
87	3,0	R VII	719 719	719	2160		52	

28/58

Mark.	Vol.	Inhalt	Imp.	Mittel	Gesamt	Summe	%	
1	1,9	U I	558 540	549	1140		86	15'
						1323		
2	1,7	R I	113 102	108	183		14	
3	1,3	U II	800 803	802	1040		58	
						1795		
4	3,1	R II	230 254	244	755		42	
5	2,1	U III	1976 2073	2026	4250		85	
						5015		
6	2,5	R III	300 312	306	765		15	
7	1,9	U IV	480 470	475	903		85	
						1067		
8	2,7	R IV	58 61	60	164		15	
10	1,9	U V	12900 12867	12884	24300		90	
						27120		
11	2,1	R V	1331 1364	1348	2820		10	
12	1,9	U VI	634 602	618	1175		84	
						1394		
13	2,7	R VI	72 85	78	219		16	
14	2,0	U VII	455 483	469	1870		88	
						1559		
15	2,7	R VII	58 70	64	189		12	

Mark.	Vol.	Inhalt	Imp.	Mittel	Gesamt	Summe	%	
16	2,0	U I	495 540	517	1034		83	30'
17	3,2	R I	68 63	65	208	1242	17	
18	1,8	U II	1003 1043	1023	1830		68	
19	3,7	R II	260 250	255	943	2773	32	
20	2,2	U III	1900 1830	1865	4100		83	
21	2,7	R III	306 320	313	845	4945	17	
22	2,1	U IV	454 444	449	940		80	
23	3,3	R IV	68 70	69	228	1168	20	
24	2,1	U V	700 670	685	1440		87	
25	2,4	R V	100 86	93	223	1663	13	
26	2,1	U VI	6400 6280	6340	13300		90	
27	2,7	R VI	550 528	539	1460	14760	10	
28	2,1	U VII	500 500	500	1000		83	
29	3,4	R VII	60 64	62	211	1211	17	
30	2,0	U I	575 550	563	1126		82	60'
31	2,7	R I	100 80	90	243	1369	18	
32	1,6	U II	4100 4111	4106	6550		75	
33	3,2	R II	680 670	675	2160	8710	25	
34	2,0	U III	1600 1560	1580	3160		79	
35	2,6	R III	348 324	336	875	4035	21	

Mark.	Vol.	Inhalt	Imp.	Mittel	Gesamt	Summe	%	
36	2,4	U IV	410 430	420	1000		80	60'
37	2,6	R IV	100 100	100	260	1260	20	
38	2,1	U V	7440 7570	7505	15800		88	
39	2,4	R V	900 850	875	2100	17900	12	
40	2,1	U VI	660 640	650	1370		85	
41	2,5	R VI	100 90	95	238	1608	15	
42	2,0	U VII	500 470	485	970		90	
43	2,9	R VII	62 72	67	104	1074	10	
44	1,9	U I	507 512	510	1020		75	120'
45	3,5	R I	100 90	95	333	1353	25	
46	1,65	U II	2530 2574	2555	4200		76	
47	3,3	R II	400 410	405	1340	5540	24	
48	2,3	U III	1380 1530	1455	3340		73	
49	3,3	R III	290 260	275	910	4250	27	
50	2,0	U IV	393 390	392	784		77	
51	3,1	R IV	78 78	78	240	1024	23	
52	2,1	U V	7920 7850	7885	16100		87	
53	3,4	R V	850 840	845	2500	18600	13	
54	2,2	U VI	700 680	690	1520		86	
55	2,3	R VI	100 110	105	242	1762	14	

Mark.	Vol.	Inhalt	Imp.	Mittel	Gesamt	Summe	%	
56	2,1	U VII	450 462	456	955		82	120'
						1169		
57	3,3	R VII	60 70	65	214		18	
58	2,05	U I	442 462	452	925		70	240'
						1318		
59	3,0	R I	121 128	125	393		30	
60	1,8	U II	1000 980	990	1780		58	
						3010		
61	3,4	R II	350 370	360	1230		42	
62	2,2	U III	1353 1320	1337	2940		78	
						3810		
63	3,3	R III	240 285	263	870		22	
64	2,0	U IV	380 370	375	750		76	
						988		
65	2,5	R IV	100 90	95	238		24	
66	2,05	U V	9331 9364	9348	19200		87	
						22020		
67	3,25	R V	830 900	865	2820		13	
68	2,1	U VI	650 680	665	1400		85	
						1638		
69	2,8	R VI	80 90	85	238		15	
70	1,9	U VII	516 520	518	985		80	
						1225		
71	2,9	R VII	90 70	80	240		20	

Im Falle des Walker-Carcinoms liegt die Probe mit gleichzeitiger Anwendung von Eisenzucker ebenfalls höher, als die native Kurve. Gekochte Tumorzellen und Tumorzellen mit Monojodacetatzusatz liegen an der unteren Grenze der Resorptionsaufnahme. Soweit dieser Versuch eine Aussage ergibt, zeigt sich, dass Glucosezusatz in vergleichbarer Weise wie Zusatz von Eisenzucker die Aufnahme von hochmolekularen Partikeln beschleunigt. Es zeigt sich weiterhin, dass Denaturierung der Zellen in ähnlicher Weise wie die Blockierung des Kohlehydratstoffwechsels durch Monojodacetat die Aufnahme hochmolekularer Partikel durch die Zellmembran aufhebt.

VERSUCH 34/58

Es wurden unter Verwendung von Zellen der Mäuseascitestumor 7 Proben angesetzt. In drei Fällen wurden die Zellen im nativen Medium mit 1 % Glucose versetzt. Eine Probe wurde dabei kontinuierlich mit einer Mischung von 95 % Luft und 5 % Kohlendioxyd durchsprudelt. Es zeigt sich, dass in beiden Fällen des Glucosezusatzes sowohl mit als auch ohne Durchsprudelung der Wert der intrazellular vorgefundenen Aktivität etwa doppelt so hoch ist, wie bei der Probe ohne Glucose.

In den übrigen Ansätzen wurden die Tumorzellen in Tyrodelösung aufgenommen, in einem Ansatz mit Glucose, in einem zweiten mit Eisenzucker und in einem dritten mit Glucose und Monojodacetat versetzt. Die Kontrollprobe blieb ohne Zusatz. Der Eisenzuckerzusatz bewirkt in diesem Falle ebenfalls einen Anstieg der Aufnahme hochmolekularer markierter Substanz auf nahezu den doppelten Wert des Kontrollansatzes. Der Zusatz reiner Glucose ist in diesem Falle nicht so wirkungsvoll. Eine kontrollierbare Erklärung für dieses Versagen besitzen wir nicht. Monojodacetatprobe und nativer Ansatz liegen im vorliegenden Falle in der gleichen Grössenordnung.

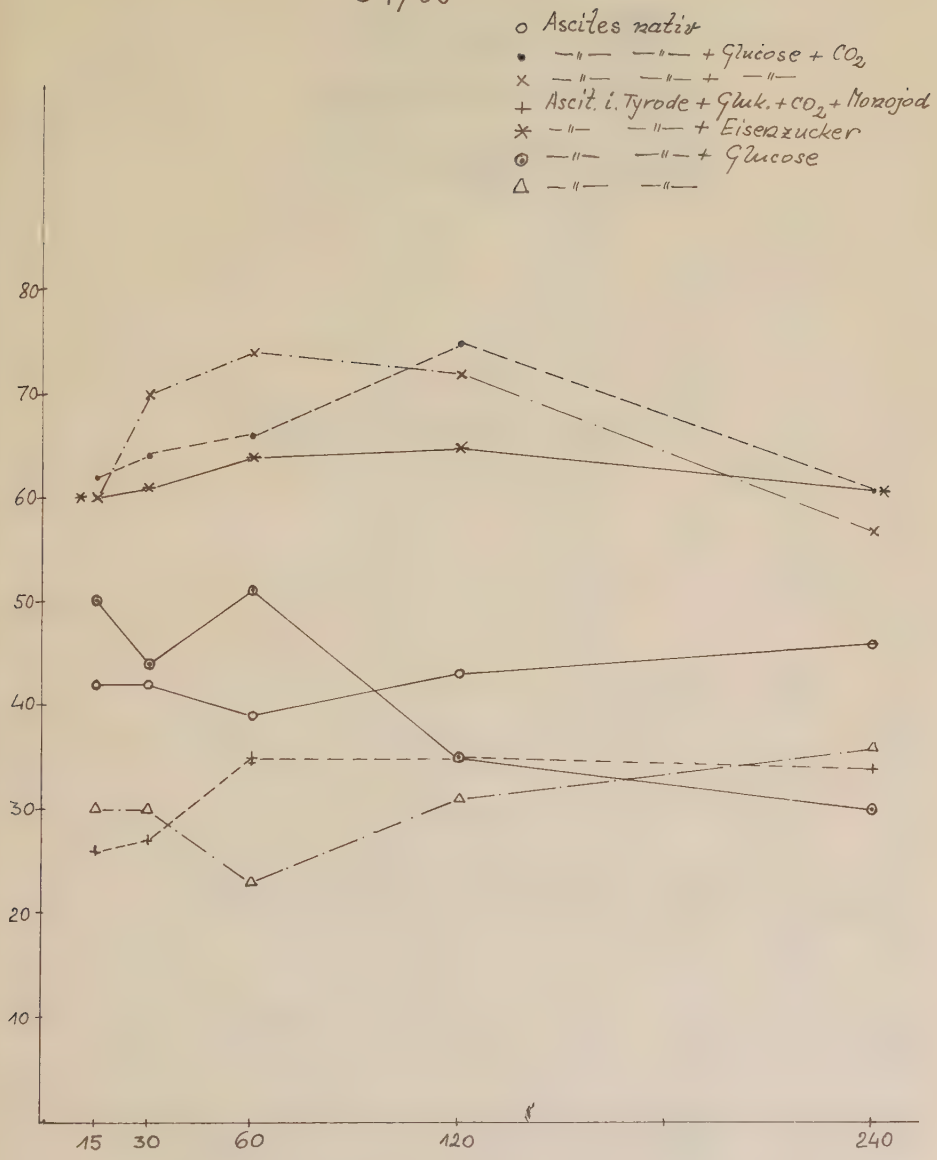
VERSUCH 35/58

In diesem Versuch werden drei Proben des Mäuseascitestumor mit zwei Proben einer Suspension von Zellen aus Rattenleber, die grob zerkleinert wurde und einem Ansatz eines Walker-Tumors der Ascitesform verglichen. Zur Resorption angeboten werden, Granula, die aus Zellen, eines in vivo mit P 32-Phosphat behandelten Ehrlichschen Mäuseascitestumor stammen. Für den Mäuseascitestumor ergibt sich im Falle des Glucosezusatzes ein signifikanter Anstieg der intrazellulären Aktivität bis zu drei Stunden. Der Zusatz von Saccharose ergibt gegenüber der Kontrolle keinen verwertbaren Unterschied. Bei der Leber bleibt der Glucosezusatz gegenüber dem glucosefreien Kontrollansatz wirkungslos. Der Walker-Ascitestumor bewegt sich in der Grössenordnung im gleichen Bereich wie die Leber. Da für den Walker-Ascites keine Kontrollansätze vorhanden sind (sie waren aus technischen Gründen nicht möglich) ergibt sich für diese Probe keine Aussage im Sinne unserer Fragestellung. Für den Ehrlichschen Mäuseascitestumor ist in diesem Versuch wiederum eine starke aufnahmesteigernde Wirkung für hochmolekulare Substanz durch Glucosezusatz bewiesen.

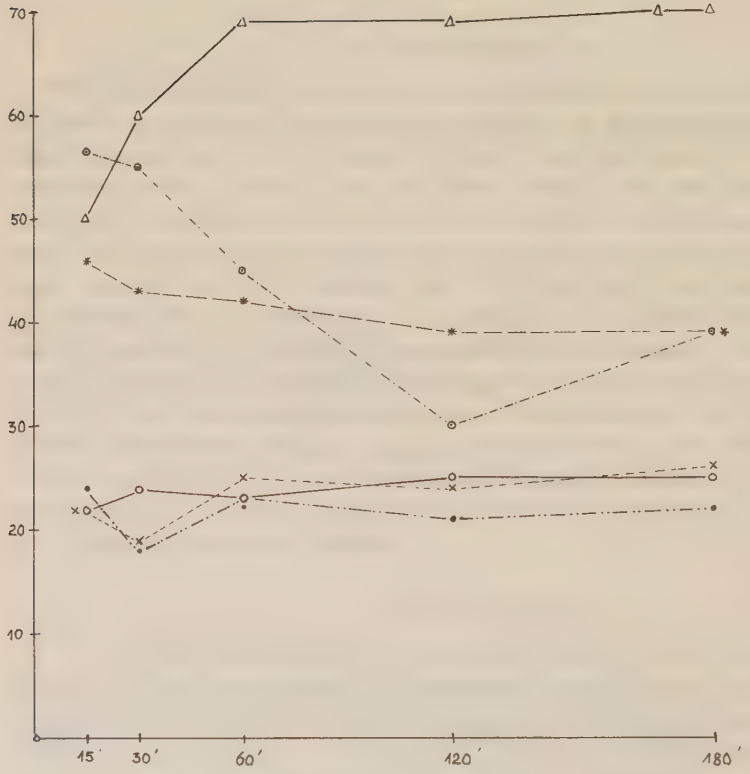
VERSUCH 42/58

Verglichen wurden Mäuseascitestumor mit und ohne Glucosezusatz. Auch in diesem Fall wird die Aufnahme von markierter Leberzellgranula auf weit über den doppelten Wert durch Glucosezusatz gesteigert. Die übrigen Proben Walker-Ascites, spontane Mammatumoren von weiblichen Tieren des Stammes DBA und des Stammes C_3H zeigen keine signifikante Wirkung eines Glucosezusatzes.

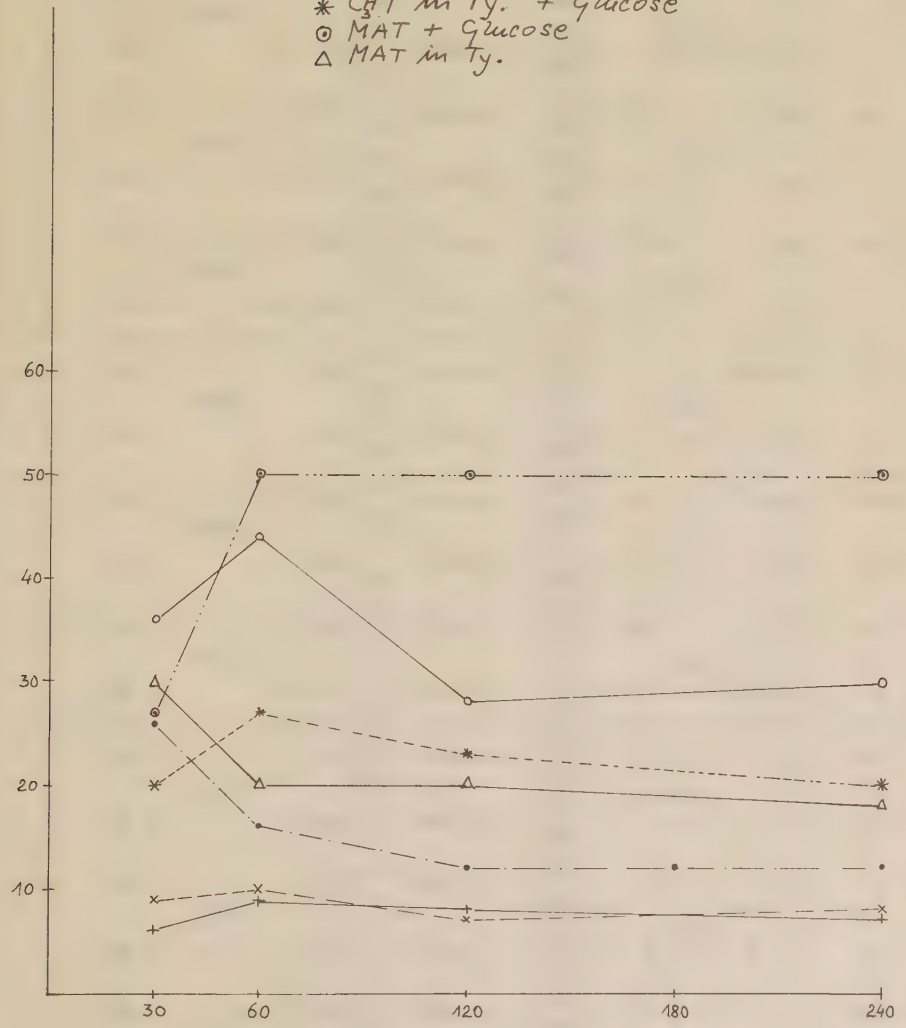
34/58


o Asciles nativ
• —"— —"— + Glucose + CO_2
× —"— —"— + —"—
+ Ascit. i. Tyrode + Gluk. + CO_2 + Monojod
* —"— —"— + Eisenzucker
⊙ —"— —"— + Glucose
△ —"— —"—
80
70
60
50
40
30
20
10
15
30
60
120
240

o Leber
• Leber + Glucose
× Walker Asciles + Glucose
* MAT
⊙ MAT + Saccharose
Δ MAT + Glucose



42/58


o Walker Ascites + Tyrode
• —"— —"— + —"— + Glukose
× DBAT in Ty.
+ —"— —"— + Glucose
✱ CHT in Ty. + Glucose
⊙ MAT + Glucose
△ MAT in Ty.
60
50
40
30
20
10
30
60
120
180
240

Mark.	Vol.	Inhalt	Imp.	Mittel	Gesamt	Summe	%	
32	2,1	U I	2540 2640	2590	5450		58	15'
						9370		
33	2,25	R I	1800 1690	1745	3920		42	
34	1,8	U II	2040 2000	2020	3680		38	
						9700		
35	1,85	R II	3180 3320	3250	6020		62	
36	2,05	U III	2040 2166	2100	4300		40	
						10770		
37	1,7	R III	3860 3750	3805	6470		60	
38	2,0	U IV	11145 11080	11113	22226		74	
						30076		
39	1,9	R IV	4160 4100	4130	7850		26	
40	2,25	U V	1700 1730	1715	3850		40	
						9600		
41	1,75	R V	3300 3290	3295	6250		60	
988	1,95	U VI	3200 3200	3200	6250		50	
						12600		
43	1,8	R VI	3524 3520	3522	6350		50	
44	1,8	U VII	9080 9070	9075	16300		70	
						23450		
45	1,95	R VII	3700 3640	3670	7150		30	
18	2,2	U I	2500 2385	2445	5370		58	30'
						9350		
19	2,8	R I	1430 1427	1429	3980		42	
20	2,0	U II	1327 1304	1316	2632		36	
						7402		
21	3,0	R II	1610 1580	1595	4770		64	
22	2,0	U III	1661 1636	1649	3298		30	
						10598		
23	2,8	R III	2665 2565	2615	7300		70	

Mark.	Vol.	Inhalt	Imp.	Mittel	Gesamt	Summe	%	
24	1,75	U IV	10569 10634	10602	18600		73	30'
						25448		
25	2,0	R IV	3447 3400	3424	6848		27	
26	2,4	U V	1590 1566	1580	3800		39	
						9730		
27	2,45	R V	2447 2411	2429	5930		61	
28	2,4	U VI	4100 3990	4045	9710		56	
						17410		
29	2,25	R VI	3431 3448	3440	7700		44	
30	2,25	U VII	8250 8470	8360	18800		70	
						26780		
31	2,30	R VII	3434 3510	3472	7980		30	
46	2,2	U I	2614 2520	2617	5750		61	60'
						9440		
47	1,9	R I	2000 1870	1935	3690		39	
48	2,15	U II	1200 1170	1185	2540		34	
						7430		
49	1,7	R II	2850 2890	2870	4890		66	
50	1,9	U III	1165 1165	1165	2210		26	
						8390		
51	1,9	R III	3240 3260	3250	6180		74	
52	1,95	U IV	6132 6034	6084	11900		65	
						18470		
53	2,25	R IV	2920 2936	2928	6570		35	
54	2,2	U V	1434 1434	1434	3140		36	
						8640		
55	1,8	R V	3130 3000	3065	5500		64	
56	2,1	U VI	4070 4050	4060	8650		49	
						17580		
57	1,8	R VI	5000 4860	4930	8880		51	

Mark.	Vol.	Inhalt	Imp.	Mittel	Gesamt	Summe	%	
58	1,95	U VII	8530 8630	8580	16700		77	60'
						21790		
59	1,65	R VII	3060 3100	3080	5090		23	
60	1,5	U I	2122 2100	2111	3160		57	120'
						5560		
61	1,6	R I	1510 1500	1505	2400		43	
62	2,1	U II	934 980	957	2010		25	
						8013		
63	2,7	R II	2222 2240	2231	6003		75	
64	1,55	U III	1680 1690	1685	2610		28	
						9260		
65	1,6	R III	4130 4160	4145	6650		72	
66	2,1	U IV	6000 6200	6100	12800		66	
						19540		
67	1,7	R IV	4095 3940	3968	6740		34	
68	1,85	U V	1446 1560	1503	2780		35	
						7960		
69	2,3	R V	2220 2280	2250	5180		65	
70	2,1	U VI	8265 8210	8238	17060		65	
						26380		
71	2,3	R VI	4010 4100	4055	9320		35	
72	1,9	U VII	9966 9930	9948	18090		69	
						26270		
73	2,0	R VII	4090 4090	4090	8180		31	
74	1,7	U I	2044 2114	2079	3520		54	240'
						6540		
75	2,8	R I	1070 1090	1080	3020		46	
76	1,85	U II	1436 1431	1434	2640		39	
						6520		
77	2,5	R II	1510 1590	1550	3880		61	

34/58

Mark.	Vol.	Inhalt	Imp.	Mittel	Gesamt	Summe	%	
78	1,8	U III	2495 2400	2448	4400		43	240'
						10200		
79	2,8	R III	2000 2130	2065	5800		57	
80	1,9	U IV	7200 7340	7270	13800		66	
						20880		
81	2,3	R IV	3130 3040	3085	7080		34	
82	1,5	U V	1318 1350	1334	2000		34	
						5860		
83	2,0	R V	1940 1920	1930	3860		66	
84	1,5	U VI	7540 7514	7527	11300		70	
						16150		
85	1,65	R VI	2934 2964	2949	4850		30	
86	1,65	U VII	9005 8990	8998	14800		64	
						23250		
87	2,3	R VII	3645 3700	3673	8450		36	

35/58

Mark.	Vol.	Inhalt	Imp.	Mittel	Gesamt	Summe	%	
1	2,0	U I	2237 2180	2210	4420		78	15'
						5720		
2	2,3	R I	574 553	564	1300		22	
3	1,5	U II	4190 4120	4155	6200		76	
						8210		
4	2,3	R II	885 840	863	1990		24	
5	2,2	U III	2074 1985	2030	4460		78	
						5780		
6	2,1	R III	628 628	628	1320		22	
7	1,9	U IV	2580 2710	2645	4650		54	
						8620		
8	2,6	R IV	1530 1510	1520	3970		46	

Mark.	Vol.	Inhalt.	Imp.	Mittel	Gesamt	Summe	%	
10	1,8	U V	2484 2500	2492	4480		44	15'
						10300		
11	2,3	R V	2530 2540	2035	5820		56	
12	1,9	U VI	2020 2040	2030	3860		50	
						11570		
14	3,4	R VI	1080 1070	1075	3460			
13	2,1	R VI	2050 2000	2025	4250		50	
15	1,8	U I	2160 2080	2120	3820		76	30'
						5030		
16	2,1	R I	595 560	578	1210		24	
17	1,8	U II	3680 3660	3670	6600		82	
						8050		
18	1,8	R II	810 806	808	1450		18	
19	2,2	U III	2250 2220	2235	4900		81	
						6050		
20	1,7	R III	660 690	675	1150		19	
21	2,0	U V	2570 2500	2535	5070		57	
						8870		
22	2,9	R V	1300 1325	1314	3800		43	
23	2,0	U VI	3500 3570	3535	4070		45	
						9120		
24	3,0	R VI	1685 1682	1684	5050		55	
25	2,1	U VII	1520 1530	1525	3190		40	
						8130		
26	2,9	R VII	1700 1700	1700	4940		60	
27	1,9	U I	2170 2070	2120	4090		77	60'
						5350		
28	2,8	R I	450 450	450	1260		23	

Mark.	Vol.	Inhalt	Imp.	Mittel	Gesamt	Summe	%	
29	1,9	U II	3350 3230	3290	6240		77	60'
						8100		
30	1,9	R II	1090 960	1025	1860		23	
31	2,1	U III	1930 1960	1945	4080		75	
						5480		
32	2,2	R III	620 650	635	1400		25	
33	2,25	U V	2500 2370	2435	5470		58	
						9340		
34	2,2	R V	1760 1770	1765	3870		42	
35	1,8	U VI	4280 4180	4230	7600		55	
						13650		
36	3,1	R VI	1970 1930	1950	6050		45	
37	2,05	U VII	1240 1280	1260	2580		31	
						8330		
38	2,9	R VII	2000 1960	1980	5750		69	
39	1,9	U I	2160 2160	2160	4100		75	120'
						5440		
40	2,8	R I	485 470	478	1340		25	
41	1,8	U II	5400 5600	5500	9900		79	
						12600		
42	2,5	R II	1100 1170	1135	2700		21	
43	2,25	U III	2000 1970	1985	4450		76	
						5820		
44	1,8	R III	780 740	760	1370		24	
45	1,6	U V	2580 2600	2590	4150		61	
						6826		
46	2,0	R V	1350 1325	1338	2676		39	
47	1,8	U VI	7840 7700	7770	14000		70	
						20100		
48	2,5	R VI	2420 2470	2445	6100		30	

35/58

Mark.	Vol.	Inhalt	Imp.	Mittel	Gesamt	Summe	%	
49	2,0	U VII	1344 1363	1354	2708		31	120'
						8958		
50	3,1	R VII	1850 1840	1845	6250		69	
51	1,9	U I	2000 1970	1985	3760		75	180'
						5050		
52	2,3	R I	570 550	560	1290		25	
53	1,85	U II	4350 4400	4375	8050		78	
						10350		
54	1,9	R II	1090 1230	1160	2300		22	
55	1,95	U III	1960 1860	1910	3720		74	
						5060		
56	3,15	R III	410 440	425	1340		26	
57	1,35	U V	2960 2970	2965	4000		61	
						6520		
58	2,3	R V	1100 1117	1109	2520		39	
59	1,85	U VI	5416 5440	5428	10000		61	
						16000		
60	2,2	R VI	2710 2750	2730	6000		39	
61	2,05	U VII	1330 1250	1290	2640		30	
						8660		
62	3,5	R VII	1710 1740	1725	6020		70	

42/58

Mark.	Vol.	Inhalt	Imp.	Mittel	Gesamt	Summe	%	
1	2,2	U I	50 53	52	114		64	30'
						180		
2	1,52	R I	44 42	43	66		36	
3	2,15	U II	312 311	312	670		74	
						912		
4	2,2	R II	107 113	110	242		26	

Mark.	Vol.	Inhalt	Imp.	Mittel	Gesamt	Summe	%	
5	2,4	U III	248 250	249	600		91	30'
6	1,8	R III	32 26	29	54	654	9	
7	2,45	U IV	2192 2050	2121	5250		94	
8	1,9	R IV	166 184	175	330	5580	6	
10	2,3	U V	50 54	52	120		80	
11	1,8	R V	11 21	16	29	149	20	
12	2,4	U VI	144 120	132	321		73	
13	1,9	R VI	56 70	63	119	440	27	
14	2,4	U VII	167 145	156	372		70	
15	2,3	R VII	66 70	63	157	529	30	
16	2,2	U I	43 48	46	100		56	60'
17	2,6	R I	22 35	29	78	178	44	
18	2,2	U II	506 514	510	1122		84	
19	2,1	R II	100 100	100	210	1332	16	
20	2,3	U III	260 270	265	610		90	
21	1,95	R III	33 31	32	64	674	10	
22	2,4	U IV	2300 2320	2310	5508		91	
23	2,0	R IV	275 240	258	516	6024	9	
24	2,3	U V	70 60	65	115		73	
25	2,1	R V	20 20	20	42	157	27	

Mark.	Vol.	Inhalt	Imp.	Mittel	Gesamt	Summe	%	
26	2,25	U VI	95 91	93	210		50	60'
						413		
27	1,9	R VI	113 100	107	203		50	
28	2,2	U VII	310 320	315	693		80	
						866		
29	2,8	R VII	64 60	62	173		20	
30	2,35	U I	66 68	67	158		72	120'
						218		
31	2,3	R I	26 25	26	60		28	
32	2,05	U II	764 820	792	1602		88	
						1822		
33	2,05	R II	100 117	109	220		12	
34	2,3	U III	327 300	314	723		93	
						776		
35	2,3	R III	20 25	23	53		7	
36	3,1	U IV	3421 3496	3458	10070		92	
						10930		
37	2,0	R IV	435 427	431	860		8	
38	2,15	U V	50 53	52	112		77	
						146		
39	2,0	R V	18 16	17	34		23	
40	2,45	U VI	100 90	95	232		50	
						465		
41	2,1	R VI	110 113	112	233		50	
42	3,0	U VII	470 460	465	1395		80	
						1757		
43	2,2	R VII	156 174	165	362		20	
45	3,3	U I	47 61	54	178		70	240'
						253		
44	2,5	R I	20 20	30	75		30	

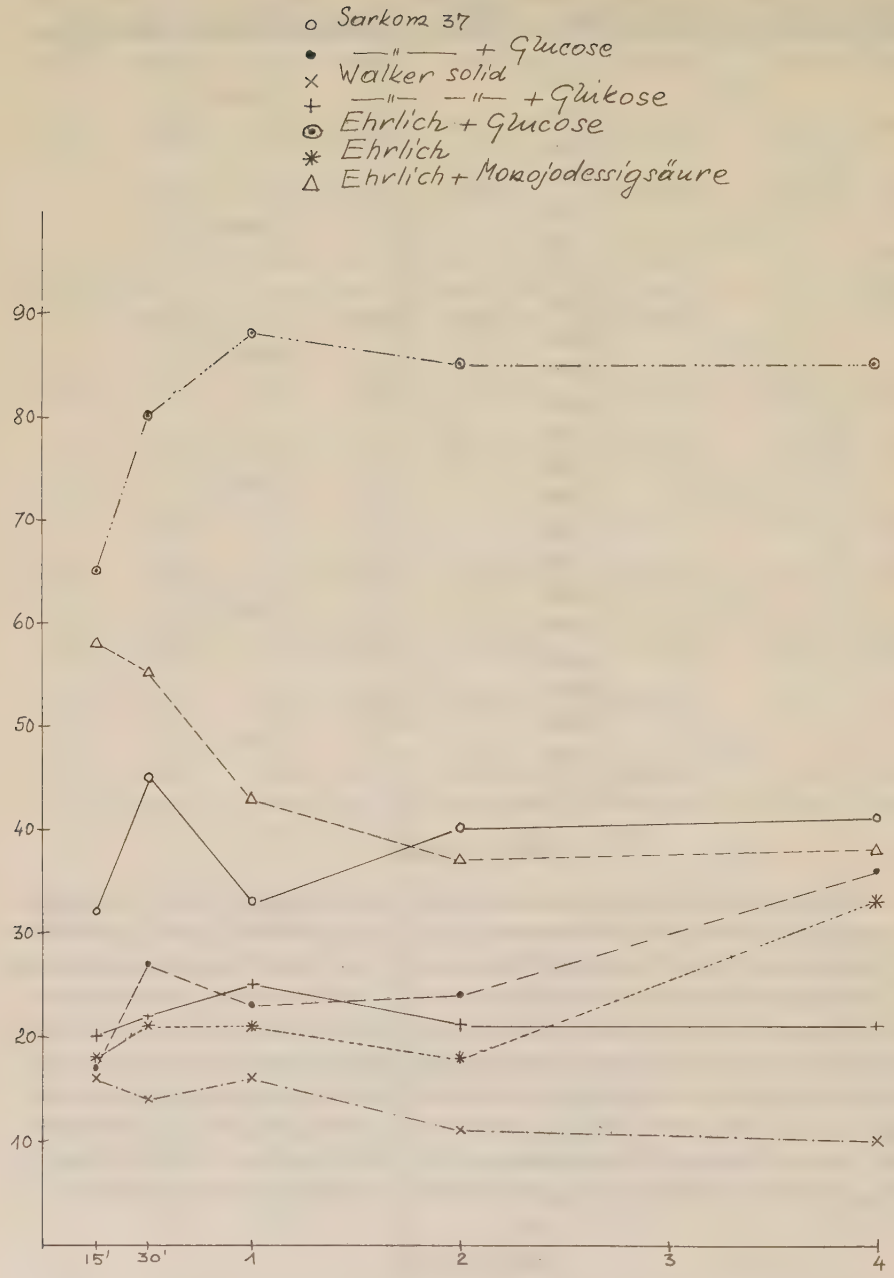
Mark.	Vol.	Inhalt	Imp.	Mittel	Gesamt	Summe	%	
46	3,4	U II	855 835	845	2880		88	240'
						3274		
47	3,1	R II	120 134	127	394		12	
48	3,5	U III	390 390	390	1370		92	
						1489		
49	2,6	R III	52 50	46	119		8	
50	3,4	U IV	3730 3560	3645	12393		93	
						13409		
51	2,5	R IV	465 444	454	1016		7	
52	3,5	U V	60 50	55	193		80	
						245		
53	3,5	R V	20 10	15	52		20	
54	3,1	U VI	110 100	105	326		50	
						638		
55	2,6	R VI	120 120	120	312		50	
56	2,9	U VII	680 660	670	1950		82	
						2370		
57	2,7	R VII	150 160	155	420		18	

VERSUCH 45/58

Verglichen werden im gleichen Ansatz jeweils glucosefreie und 1 % Glucose enthaltende Suspensionen des Mäusesarkoms 37 in Ascitesform, eines soliden Walker-Carcinoms und des Ehrlichschen Mäuseascites. Zur Resorption gelangen markierte Leberzellgranula. Im Falle des Mäuseascitestumor wird eine Probe zusätzlich mit Monojodessigsäure versetzt. Auch in diesem Versuch Steigerung der Aufnahme markierter Substanz bei Glucosezusatz am Mäuseascitestumor sehr eindrucksvoll, während die Wirkung der Monojodessigsäure nur die durch Glucose hervorgerufene Steigerung aufhebt. Die Probe ohne Glucosezusatz (Kontrolle) liegt in der gleichen Höhe, wie die Probe mit Glucosezusatz und Monojodessigsäure. Für das Sarkom 37 und den soliden Walker-Tumor ergibt sich keine verwertbare Glucosewirkung.

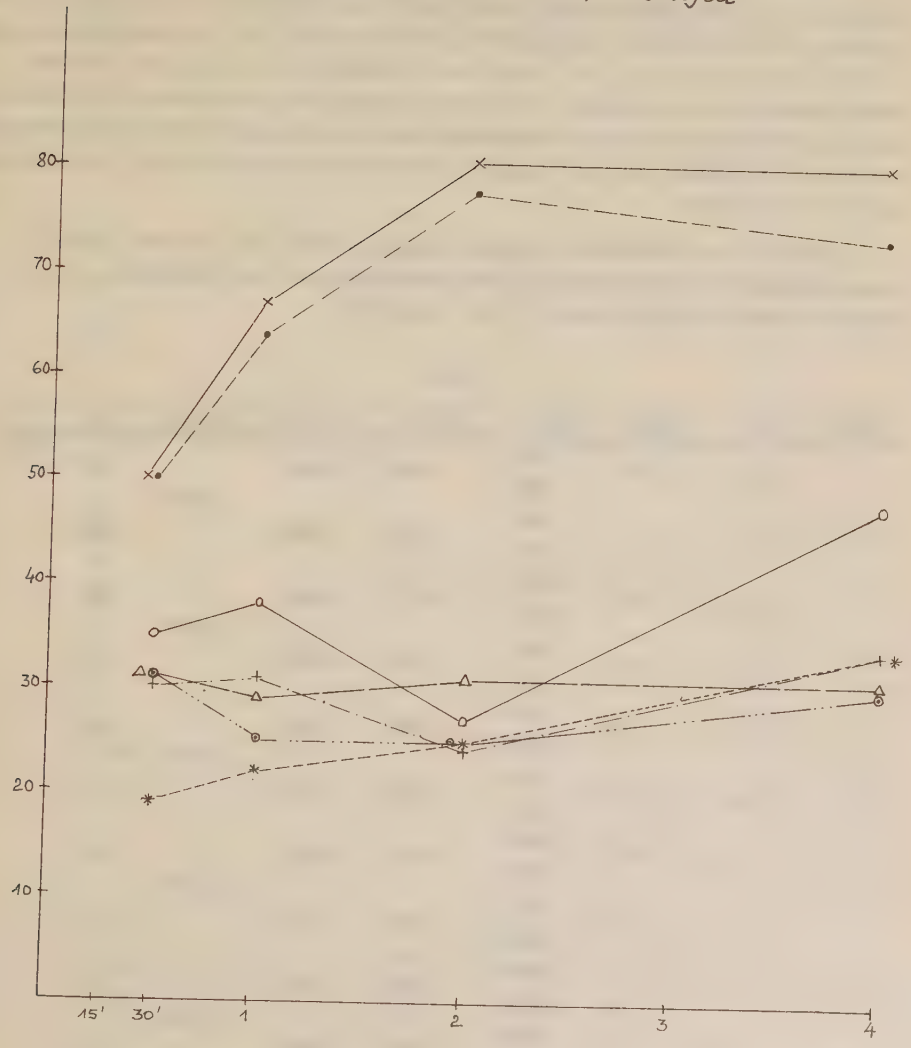
VERSUCH 48/58

Im gleichen Ansatz werden vier Proben eines zerkleinerten, soliden Walker-Carcinoms mit drei Proben aus Rattenleber verglichen. Während die native Leberprobe


Sarkom 37
— " — + Glucose
Walker solid
— " — — " — + Glukose
Ehrlich + Glucose
Ehrlich
Ehrlich + Monojodessigsäure
90
80
70
60
50
40
30
20
10
15'
30'
1
2
3
4

48/58

o Walker Ca
• —"— —"— + Glucose
× —"— —"— + Glucose
+ —"— —"— + —"— + Monojod
⁎ Leber
⊙ —"— + Glucose
△ —"— + —"— + Monojod



mit dem Ansatz mit zugesetzter Glucose und dem gleichzeitig monojodacetathaltigen Ansatz in der gleichen Grösse liegen, ist im Falle des Walker-Tumors eine einschneidende Wirkung der Glucose nachweisbar. In beiden Fällen des Glucosezusatzes finden sich Werte, die mehr als doppelt so hoch liegen, wie die Kontrollproben und die Ansätze mit Monojodacetatzusatz. Dieser Versuch ergibt eindeutig, dass auch das Walker-Carcinom auf Glucosezusatz mit erheblicher Steigerung der Aufnahme hochmolekularer Substanz reagiert.

VERSUCH 56/58

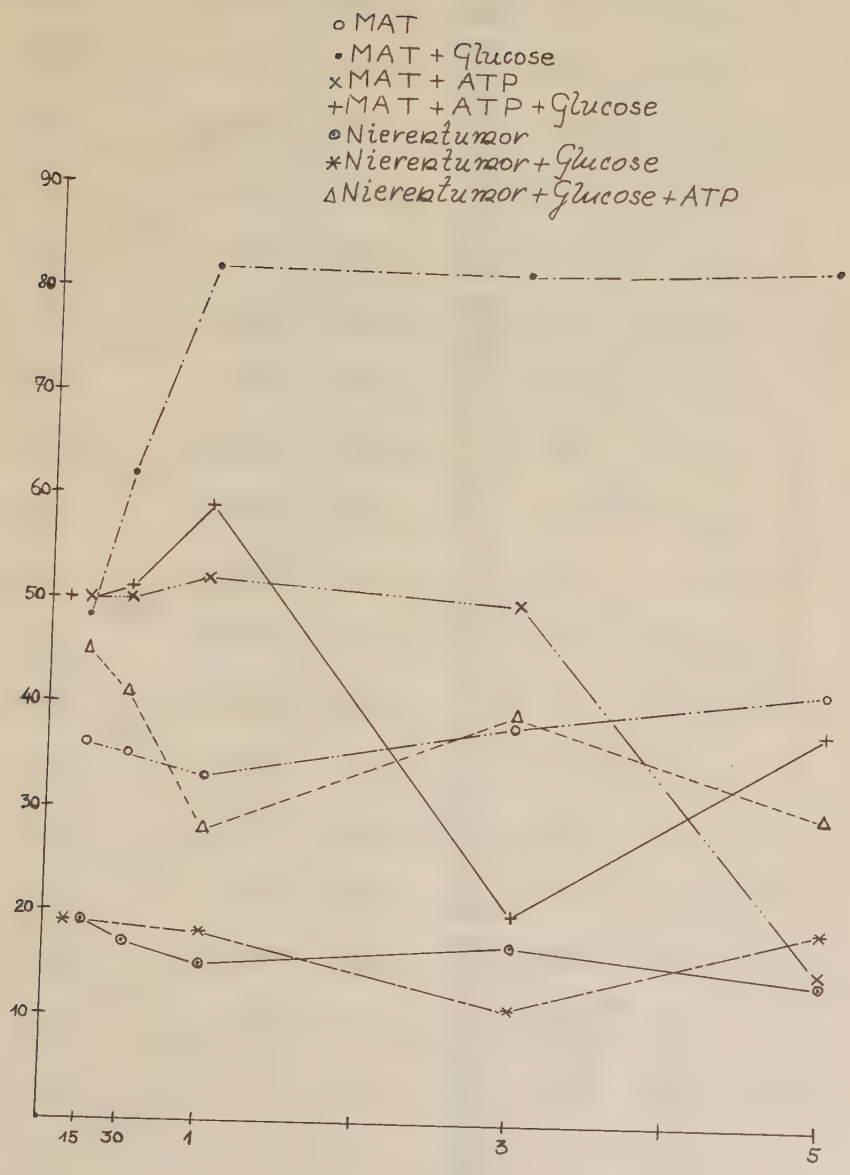
Es wurden Proben einer Suspension des Mäuseascitestumor mit solchen von Zellen eines soliden experimentell erzeugten Nierentumors beim Goldhamster verglichen. In beiden Proben wurde jeweils ein Ansatz mit 1 % Glucose versetzt, ein zweiter Ansatz wurde $3 \cdot 10^{-3}$ molar in ATP angesetzt. Es zeigt sich, für den Mäuseascitestumor die übliche Wirkung der Glucose, d.h. ein Anstieg der intrazellulären Aktivität nach Angebot hochmolekularer Substanz auf mehr als den doppelten Wert. Die Wirkung von ATP-Zusatz und von einem Zusatz von ATP und Glucose ist nicht eindeutig.

Im Falle des Nierentumors dagegen liegt die Probe mit Glucose- und ATP-Zusatz doppelt so hoch hinsichtlich ihres intrazellulären Aktivitätswertes, wie die Probe mit Glucose und die native Probe (Kontrolle).

45/58

Mark.	Vol.	Inhalt	Imp.	Mittel	Gesamt	Summe	%
0	2,1	U I	621 695	658	1280		68
						1628	
1	2,0	R I	309 339	324	648		32
2	2,2	U II	5167 5273	5217	11600		83
						14020	
3	2,1	R II	1180 1120	1150	2420		17
4	2,4	U III	713 686	700	1680		84
						1988	
5	2,2	R III	150 130	140	308		16
6	2,15	U IV	1250 1350	1300	2800		80
						3500	
7	2,0	R IV	350 347	349	700		20
8	1,9	U V	3660 3530	3590	6380		82
						7780	
10	2,25	R V	670 540	620	1400		18

15


o MAT
• MAT + Glucose
× MAT + ATP
+ MAT + ATP + Glucose
⊙ Nierentumor
* Nierentumor + Glucose
△ Nierentumor + Glucose + ATP
90
80
70
60
50
40
30
20
10
15
30
1
3
5

Mark.	Vol.	Inhalt	Imp.	Mittel	Gesamt	Summe	%	
11	2,15	U VI	720 750	735	1580		35	15'
12	2,15	R VI	1370 1360	1365	2920	4500	65	
13	2,05	U VII	580 610	595	1220		42	
14	1,9	R VII	890 920	905	1720	2940	58	
15	2,1	U I	570 610	590	1240		55	30'
16	1,7	R I	350 350	350	950	2190	45	
17	2,15	U II	2060 2080	2070	4450		73	
18	2,1	R II	800 770	785	1650	6100	27	
19	2,3	U III	720 730	725	1670		86	
20	1,7	R III	150 170	160	272	1942	14	
21	1,8	U IV	1090 1120	1105	1980		78	
22	3,2	R IV	180 170	175	560	2540	22	
23	1,9	U V	2060 2050	2055	3900		79	
24	1,7	R V	650 580	615	1660	4960	21	
25	2,1	U VI	430 390	410	860		20	
26	2,1	R VI	1560 1630	1595	3340	4200	80	
27	2,0	U VII	620 580	600	1200		45	
28	2,0	R VII	750 780	765	1530	2730	55	
30	2,2	U I	560 580	570	1250		67	60'
31	1,8	R I	370 350	360	650	1900	33	

Mark.	Vol.	Inhalt	Imp.	Mittel	Gesamt	Summe	%	
32	1,9	U II	4500 4300	4400	8350		77	60'
						10830		
33	2,0	R II	1230 1250	1240	2480		23	
34	2,3	U III	560 580	570	1310		84	
						1568		
35	1,2	R III	230 200	215	258		16	
36	1,7	U IV	1130 1150	1140	1940		75	
						2595		
37	1,9	R IV	350 340	345	655		25	
38	1,8	U V	2300 2360	2330	4200		79	
						5310		
40	1,5	R V	720 760	740	1110		21	
41	2,0	U VI	270 230	250	500		12	
						4040		
42	1,9	R VI	1890 1840	1865	3540		88	
43	2,2	U VII	770 780	775	1700		57	
						3010		
44	2,2	R VII	570 620	595	1310		43	
45	2,0	U I	550 540	545	1090		60	120'
						1810		
46	2,4	R I	270 330	300	720		40	
47	1,9	U II	3370 3400	3385	6420		76	
						8420		
48	2,35	R II	840 860	850	2000		24	
49	1,95	U III	360 350	355	690		89	
						781		
50	0,7	R III	80 100	90	91		11	
51	2,8	U IV	1130 1160	1145	3200		79	
						4065		
52	2,25	R IV	370 400	385	865		21	

Mark.	Vol.	Inhalt	Imp.	Mittel	Gesamt	Summe	%	
53	1,9	U V	2230 2260	2245	4250		82	120'
54	1,9	R V	480 500	490	930	5180	18	
55	2,0	U VI	260 290	275	550		15	
56	2,2	R VI	1440 1400	1420	3110	3660	85	
57	2,0	U VII	820 850	835	1670		63	
58	2,2	R VII	470 430	450	990	2660	37	
59	1,8	U I	510 480	495	880		59	240'
60	1,5	R I	390 400	395	595	1475	41	
61	1,4	U II	2900 3000	2950	4150		64	
62	1,5	R II	1570 1540	1555	2320	6470	36	
63	1,2	U III	370 400	385	460		90	
64	1,2	R III	40 41	41	48	508	10	
65	2,4	U IV	840 810	825	1980		79	
66	1,5	R IV	340 360	350	525	2505	21	
67	1,1	U V	2080 2070	2075	2290		67	
68	1,4	R V	770 830	800	1120	3410	33	
69	2,0	U VI	300 300	300	600		15	
70	2,0	R IV	1280 1380	1330	2660	3260	85	
71	1,5	U VII	800 800	800	1200		62	
72	1,8	R VII	380 450	415	745	1945	38	

Mark.	Vol.	Inhalt	Imp.	Mittel	Gesamt	Summe	%	
0	2,0	U I	718 730	724	1400		65	30'
1	2,1	R I	360 375	366	735	2135	35	
2	2,0	U II	470 500	485	920		50	
3	2,2	R II	450 450	450	935	1855	50	
4	2,0	U III	400 405	403	760		50	
5	2,0	R III	400 420	410	770	1530	50	
6	2,3	U IV	740 700	720	1610		70	
7	2,1	R IV	485 520	503	705	2315	30	
8	2,0	U VI	935 985	960	1870		69	
10	2,8	R VI	310 285	298	840	2710	31	
11	1,9	U V	1080 1095	1088	2070		81	
12	2,1	R V	250 240	245	485	2555	19	
13	2,1	U VII	240 280	260	494		69	
15	2,05	R VII	120 140	130	218	712	31	
16	1,8	U I	620 610	615	1140		42	60'
17	2,0	R I	380 380	380	710	1850	38	
18	2,0	U II	380 400	390	730		36	
20	2,2	R II	640 590	615	1300	2030	64	
22	2,05	U III	315 285	300	565		33	
23	2,0	R III	605 585	595	1140	1705	67	

Mark.	Vol.	Inhalt	Imp.	Mittel	Gesamt	Summe	%	
24	2,3	U IV	775 785	780	1740		69	60'
						2545		
25	2,2	R IV	395 380	388	805		31	
26	1,8	U V	1050 1090	1075	1880		78	
						2420		
27	2,7	R V	235 215	225	540		22	
28	2,1	U VI	1000 1080	1040	2120		75	
						2830		
29	2,0	R VI	400 360	380	710		25	
30	2,3	U VII	220 235	228	460		71	
						652		
31	2,4	R VII	105 105	105	192		29	
32	2,1	U I	650 650	650	1310		73	120'
						2085		
33	2,15	R I	400 365	383	775		27	
34	2,0	U II	270 245	258	470		22	
						2090		
35	2,3	R II	755 700	728	1620		78	
36	2,1	U III	205 200	203	378		19	
						1968		
37	2,2	R III	740 760	750	1590		81	
38	2,3	U IV	890 870	880	1970		76	
						2580		
39	2,6	R IV	270 250	260	610		24	
40	2,0	U V	970 980	975	1900		75	
						2537		
41	2,5	R V	270 290	280	637		25	
42	2,1	U VI	1100 1050	1075	2220		75	
						2950		
43	2,0	R VI	395 380	388	730		25	

Mark.	Vol.	Inhalt	Imp.	Mittel	Gesamt	Summe	%	
23	2,1	U V	1950 1950	1950	4700		83	30'
24	2,1	R V	425 450	465	980	5680	17	
25	2,6	U VI	2140 2160	2150	5600		53	
26	1,8	R VI	2760 2780	2770	4980	10580	47	
27	2,0	U VII	3780 3780	3780	7560		59	
28	2,1	R VII	2500 2540	2520	5300	12860	41	
29	2.0	U I	1500 1480	1490	2980		67	60'
30	2,1	R I	690 720	700	1470	4450	33	
31	2,1	U II	450 500	475	1000		18	
32	2,4	R II	1930 1960	1945	4650	5650	82	
33	2,0	U III	2250 2280	2265	4520		48	
34	2,1	R III	2330 2350	2340	4900	9420	52	
35	2,0	U IV	1850 1875	1865	3720		41	
36	1,9	R IV	2820 2860	2840	5400	9120	59	
37	2,4	U V	1980 1960	1970	4730		85	
38	1,6	R V	520 540	530	850	5580	15	
39	2,4	U VI	1800 1830	1816	4350		82	
40	2,1	R VI	430 500	465	980	5330	18	
41	2,2	U VII	3720 3760	3740	8250		72	
42	1,7	R VII	3020 3050	3035	5150	13400	28	

Mark.	Vol.	Inhalt	Imp.	Mittel	Gesamt	Summe	%	
43	1,8	U I	820 900	680	1550		62	180'
						2550		
44	2,0	R I	490 520	500	1000		38	
45	2,0	U II	380 400	390	780		18	
						4300		
46	2,0	R II	1770 1750	1760	3520		82	
47	1,9	U III	2040 2070	2055	3900		50	
						7800		
48	1,7	R III	2275 2300	2290	3900		50	
49	2,2	U IV	2730 2760	2745	6050		80	
						7550		
50	2,3	R IV	605 800	655	1500		20	
51	2,1	U V	1800 1780	1790	3760		83	
						4510		
52	2,4	R V	295 320	310	750		17	
53	2,2	U VI	1830 1860	1845	4050		89	
						4525		
54	1,5	R VI	280 350	315	475		11	
55	2,2	U VII	3430 3400	3450	7550		61	
						12320		
56	2,2	R VII	2155 2500	2385	4770		39	
57	1,4	U I	820 840	830	1160		58	240'
						2010		
58	1,7	R I	500 500	500	850		42	
59	1,9	U II	295 320	305	520		17	
						2940		
60	1,7	R II	1405 1440	1425	2420		83	
61	2,0	U III	1870 1900	1885	3770		85	
						4420		
62	2,6	R III	220 300	250	650		15	

Mark.	Vol.	Inhalt	Imp.	Mittel	Gesamt	Summe	%	
23	2,1	U V	1950 1950	1950	4700		83	30'
24	2,1	R V	425 450	465	980	5680	17	
25	2,6	U VI	2140 2160	2150	5600		53	
26	1,8	R VI	2760 2780	2770	4980	10580	47	
27	2,0	U VII	3780 3780	3780	7560		59	
28	2,1	R VII	2500 2540	2520	5300	12860	41	
29	2.0	U I	1500 1480	1490	2980		67	60'
30	2,1	R I	690 720	700	1470	4450	33	
31	2,1	U II	450 500	475	1000		18	
32	2,4	R II	1930 1960	1945	4650	5650	82	
33	2,0	U III	2250 2280	2265	4520		48	
34	2,1	R III	2330 2350	2340	4900	9420	52	
35	2,0	U IV	1850 1875	1865	3720		41	
36	1,9	R IV	2820 2860	2840	5400	9120	59	
37	2,4	U V	1980 1960	1970	4730		85	
38	1,6	R V	520 540	530	850	5580	15	
39	2,4	U VI	1800 1830	1816	4350		82	
40	2,1	R VI	430 500	465	980	5330	18	
41	2,2	U VII	3720 3760	3740	8250		72	
42	1,7	R VII	3020 3050	3035	5150	13400	28	

Mark.	Vol.	Inhalt	Imp.	Mittel	Gesamt	Summe	%	
43	1,8	U I	820 900	680	1550		62	180'
						2550		
44	2,0	R I	490 520	500	1000		38	
45	2,0	U II	380 400	390	780		18	
						4300		
46	2,0	R II	1770 1750	1760	3520		82	
47	1,9	U III	2040 2070	2055	3900		50	
						7800		
48	1,7	R III	2275 2300	2290	3900		50	
49	2,2	U IV	2730 2760	2745	6050		80	
						7550		
50	2,3	R IV	605 800	655	1500		20	
51	2,1	U V	1800 1780	1790	3760		83	
						4510		
52	2,4	R V	295 320	310	750		17	
53	2,2	U VI	1830 1860	1845	4050		89	
						4525		
54	1,5	R VI	280 350	315	475		11	
55	2,2	U VII	3430 3400	3450	7550		61	
						12320		
56	2,2	R VII	2155 2500	2385	4770		39	
57	1,4	U I	820 840	830	1160		58	240'
						2010		
58	1,7	R I	500 500	500	850		42	
59	1,9	U II	295 320	305	520		17	
						2940		
60	1,7	R II	1405 1440	1425	2420		83	
61	2,0	U III	1870 1900	1885	3770		85	
						4420		
62	2,6	R III	220 300	250	650		15	

Mark.	Vol.	Inhalt	Imp.	Mittel	Gesamt	Summe	%	
63	2,1	U IV	2985 2985	2985	6250		62	300'
						10000		
64	2,0	R IV	1850 1900	1875	3750		38	
65	2,1	U V	2020 2050	2035	4300		86	
						4995		
66	2,2	R V	325 300	315	695		14	
67	2,4	U VI	1495 1500	1500	3600		81	
						4445		
68	1,8	R VI	480 460	470	845		19	
69	2,5	U VII	3590 3570	3580	8950		70	
						12830		
70	2,0	R VII	1945 1920	1935	3870		30	

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Bei der Betrachtung der durchgeführten insgesamt 11 Versuche ergeben sich eine Reihe von Schlussfolgerungen.

Mit der angewendeten Methode, d.h. mit der Einführung von Zellsuspensionen, sei es unter Verwendung von Ascitestumoren, oder durch Benutzung zerkleinerter solider Geschwülste, ist es möglich, im angewendeten Rührsystem die Aufnahme markierter Substanz über lange Zeiträume zu untersuchen. Wir haben in unseren Versuchen die Resorption bis zu 6 Stunden verfolgt. Es zeigt sich, dass sowohl anorganisches Phosphat als auch aus markierten Zellen gewonnene, markiertes Phosphat enthaltende Granula von suspendierten Zellen in nachweisbarer Grösse, aufgenommen wird. Allgemein bestätigt sich, dass die Hinzufügung von Glucose üblicherweise in einer Konzentration von 1 % steigernd auf die Aufnahme hochmolekularer Substanz durch Tumorzellen wirkt. Diese Wirkung ist am deutlichsten beim Mäuseascitestumor nachweisbar (Versuch 17/58, 34/58, 35/58, 42/58, 45/58 und 56/58). Diese Wirkung zugesetzter Glucose ist jedoch auch für das Walker-Carcinom nachweisbar und ist besonders anschaulich nachgewiesen in den Versuchen 19/58 und 48/58. Die übrigen verwendeten Tumoren, d.h. spontane Fibroadenome von Mäusen und Ratten sowie ein experimentell erzeugter Nierentumor vom Goldhamster lassen diese Stoffwechselreaktion auf Glucosezusatz vermissen oder zeigen sie nur in sehr abgeschwächtem Masse. Jede Wirkung in dieser Richtung fehlt bei der Verwendung von Leberzellsuspensionen. Durchschnittlich zeigt sich eine Ver-

doppelung der Aufnahmegrösse bei Verwendung von Mäuseascitestumor mit Zusatz markierter Glucose. Die Absolute Grösse des Aufnahmewertes hängt weitgehend ab von Stoffwechsellage, Phosphatsättigung und Ernährungszustand der Geschwulst im Augenblick der Entnahme.

Schon 1930 konnte BÜNGELER (6, 7, 8, 9) nachweisen, dass die Aufnahme von grossen Molekülen, beispielsweise von Proteinen, Reizkörpern und Antigenen ein aktiver mit Stoffwechselsteigerung verbundener Vorgang ist. Dieser Resorptionsvorgang verursacht bei Zellen des Retikuloendothels eine im Warburg-Apparat messbare Steigerung der Sauerstoffaufnahme. Es ist daher die Membranpassage von hochmolekularen Partikeln mit Sicherheit biochemisch ein Vorgang, der mit Energieverlust verbunden ist. Die Aufnahmefunktion von Zellen auch für Jonen-Lösung ist einerseits als Test für die Integrität der aufnehmenden Zelle, insbesondere ihrer Membran verwertbar und andererseits ein Mass für die Lebensfähigkeit einer Zelle zum Versuchszeitpunkt. Frühere Untersuchungen haben gezeigt, dass die Aufnahme von Phosphatjonen durch suspendierte Tumorzellen und durch Zellen des Mäuseascitescarcinoms abhängig ist von Alter und Lebensbedingungen des verwendeten Objektes (10).

Unsere Versuchsanordnung ist unabhängig von Regulationsvorgängen von verschiedener Ernährung und unter ganz gleichartigen Bedingungen zu gewinnen. Alle beurteilbaren Einflüsse z.B. Temperatur, Konzentration, Zellzahl, Suspensionsmedien, Drehzahl, Messbedingungen usw. wurden streng konstant gehalten.

Die Vorstellungen über die Aufnahmefähigkeit von hochmolekularer Substanz haben sich in der Cytologie in den letzten Jahren bedeutend gewandelt. So konnte gezeigt werden, dass Zellsuspensionen markierte Aminosäure konzentrierend aufzunehmen vermögen (11). Zellen des Mäuseascitestumor nehmen in vivo angebotene Zellpartikel in Gestalt von Mitochondrien, Mikrosomen und auch von Kerntrümmern auf, es lassen sich dadurch Mitosewellen auslösen. Das Wachstum der Geschwulst wird gesteigert (12, 13). Die Bedeutung dieser Tatsache ergibt sich aus der Überlegung, dass bei der Chemotherapie des Krebses immer eine grosse Zahl von Tumorzellen zugrunde geht und zerfällt. Die überlebenden Krebszellen können dabei die Zelltrümmer der zerfallenen Zellen aufnahmen und für ihren eigenen Stoffwechsel verwerten.

Aus den besprochenen vorliegenden Versuchen ergibt sich, dass bei ausreichendem Vorhandensein von Glucose die Tumorzelle über genügen Energie verfügt, um auch grosse Partikel durch die Membran zu schleusen. Der Energiehaushalt der Tumorzellen ist labil, den grössten Teil ihrer Energie gewinnt sie durch aerobe Glycolyse, auf dem Wege einer "unrationellen" Substratverwertung. Ihre Atmung ist bekanntlich unterwertig. Begrenzt ist dieser Energiegewinn nicht durch Enzymaktivität oder Enzymgehalt, sondern durch Substratangebot. Dagegen ist die Aufnahme grosser Moleküle und sichtbarer Partikel mit Sicherheit ein energieverbrauchender Prozess. Resorption grosser Moleküle und Phagozytose ist verbunden mit

Phosphorylierungsprozessen und Eiweissfaserkontraktion (14). Die erfolgte Aufnahme grosser Moleküle und der damit entstandene Energieverlust "amortisiert" sich sozusagen für die Zelle energetisch dadurch, dass durch die Depolymerisation des Moleküls, das aufgenommen wurde, Energie freigesetzt werden kann. Andererseits kann die Zelle den aufgenommenen Zellbestandteil als Baustein für ihre zelleigene Synthese verwerten und damit Synthesearbeit für ihre zelleigene Synthese sparen.

Sicher ist, dass bestimmte Zellen, in bevorzugtem Masse Zellen des Mäuseascitescarcinoms auf Glucosezufuhr durch vermehrte Substratphosphorylierung und sofortigen Energiegewinn reagieren. Sie werden dadurch in die Lage versetzt, zur Aufnahme grosser Moleküle fähig zu sein.

Leberzellen zeigen bei Suspension in vitro keine Reaktion auf den Zusatz von Glucose. Der Kontrollansatz und der Glucose-Ansatz ergeben gleichartige Werte. Ob dabei die Schädigung der Zellen durch die mechanische Zerkleinerung entscheidend ist oder ob Leberzellen immer physiologischerweise mit Glucose gesättigt sind und daher auf weiteren Glucose-Zusatz nicht reagieren, ist nicht zu entscheiden. Immerhin zeigen Zellen des Walker-Carcinoms auch wenn sie nach mechanischer Zerkleinerung solider Tumoren suspendiert werden, eine deutliche Reaktion auf den Glucose-Zusatz. In allen Fällen zeigt sich ein Anstieg der intrazellulären Radioaktivität im Falle des Zusatzes. Die sicherste Reaktion ergeben Zellen des Mäuseascitescarcinoms, häufig positiv reagieren Zellen des Walker-Tumors. Die üblich verwendeten spontanen Tumoren und auch der Nieren-Tumor des Goldhamsters zeigen keine Wirkung in diesem Sinne nach Glucose-Zusatz.

Die aufnahmesteigernde Wirkung von zugesetztem Substrat für die Gärung ist, wie sich aus unseren Versuchen ergibt, weitgehend aufzuheben, wenn man die suspendierten Zellen vorher durch Erhitzung denaturiert. Auch eine Behandlung mit Monojodacetat, welches eine Blockierung der kohlenhydratabbauenden Fermente bewirkt, hat eine Hemmung der Glucose-Wirkung zur Folge. Daraus ergibt sich einwandfrei, dass der ablaufende gesteigerte Glucoseumsatz und der damit verbundene Energiegewinn für die Zellen eine Folge der Substratphosphorylierung und der entscheidende Faktor für die Auslösung der Resorptionssteigerung ist.

ZUSAMMENFASSUNG

Mit Hilfe eines Rühr-Systems werden Zellen verschiedener Herkunft teilweise normaler Gewebe, teils von tierischen Geschwülsten stammenden Gewebe, in vitro suspendiert. Das Rührsystem besteht aus Glasgefässen, in welche eine Rührspindel eingeführt ist. Durch entsprechende Ansätze lassen sich während des Versuches Proben der Suspension zur Messung und zur morphologischen Untersuchung entnehmen.

Zellen des Ehrlichschen Mäuseascitescarcinoms nehmen in Versuchen dieser Art hochmolekulare, aus Zellen gewonnene Granula, welche vorher mit Phosphor 32

markiert worden waren, auf. Die Aufnahmegrösse und die Geschwindigkeit der Incorporation der Granula wird durch gleichzeitige Zufuhr von Glucose gesteigert. Im Walker-Tumor zeigt sich die gleiche Wirkung. Auch da wird die Aufnahme der markierten Granula beschleunigt. Bemerkenswerterweise ist diese Wirkung auch dann vorhanden, wenn es sich um Zellen eines soliden Walker-Tumors handelt. Sowohl Zellen des Walker-Ascites als auch mechanisch zerkleinerter solider Walker-Tumor zeigen diese Wirkung.

Lebergewebe und Zellen verschiedener spontaner Tumoren, sowie Suspensionen eines experimentell erzeugten Nierentumors beim Goldhamster zeigen diese Wirkung nicht.

Das Erhitzen der suspendierten Zellen zu Beginn eines Versuches auf 100 Grad hat ein Erlöschen ihrer Reaktionsfähigkeit auf Glucose-Zusatz zur Folge. Auch die Zufuhr von Monojod-Essigsäure im Rührversuch hat ein Erlöschen der aufnahmesteigernden Wirkung von Glucose in den betreffenden Suspensionen zur Folge.

Die aufnahmesteigernde Wirkung der Glucosezufuhr wird so gedeutet, dass durch gesteigertes Substratangebot die Substratphosphorylierung erheblich gesteigert wird. In der Tumorzelle ist das Angebot im phosphorylierten Substrat der limitierende Faktor. Durch die angebotene Glucose gewinnt die Zelle Energie und wird dadurch in die Lage versetzt, auch hochmolekulare Partikel aufzunehmen. Die Aufnahme hochmolekularer Substanz durch die Zellenmembran ist mit Sicherheit ein energieverbrauchender Vorgang. Nach der Aufnahme solcher Substanz vermag die Zelle diese als Baustein für ihre zelleneigene Synthese zu verwerten oder aber durch Depolymerisation dieser Substanz frei werdende Energie für ihren eigenen Stoffwechsel zu verwerten.

SCHRIFTTUM

1. WARBURG, O.:
Über den Stoffwechsel der Tumoren
Berlin, Springer 1926.

2. LETTRÉ, H., H. WRBA u. E. SEIDLER:
Z. Krebsforschung 60, 294 (1955).

3. LÖWENTHAL, H. und G. JAHN:
Z. f. Krebsforsch. 37, 439 (1932).

4. WRBA, H.: Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie 43, 354 (1959).

5. WRBA, H.: Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie 42, 435 (1959).

6. BÜNGELER, W.:
Frankf. Z. Path. 39, 426 (1930).

7. BÜNGELER, W.:
Verhandl. D. Path. Ges. 25, 125 (1930).

8. BÜNGELER, W.:
Z. ges. exp. Med. 75, 223, 263, 287 (1931).

9. BÜNGELER, W.:
Frankf. Z. Path. 42, 126 (1939).

10. WRBA, H., E. SEIDLER u. K. ALLMANN:
Nurwiss. 42, 260 (1955).

11. CHRISTENSEN, H. N., RIGGS, T. R., ASPEN, A. J. u. MOTHON, S.:
Anm. N. Y. Acad. Sci 63, 983 (1956).

12. LETTRÉ, H., u. THOM, H. J.:
Z. Krebsforsch. 61, 120 (1956).

13. SACHSENMAIER, W., HUGGENBERG, P., u. SCHELOSKY, H. W.:
Z. Krebsforsch. 62, 80 (1957).

14. RABINOVITZ, M., OLSON, M. W. u. GREENBERG, D. M.:
J. Biol. Chem. 211, 1 (1954).

LEBENSLAUF

Am 29.9.1925 wurde ich in Mackovci-Slovenija geboren und besuchte die Volksschule in Mackovci und Krizevci. Im Schuljahr 1940/41 besuchte ich die erste Klasse des Hum.Gymnasiums in Verzej. Im Dezember 1944 wurde mein Vater von politischen Terroristen erschossen. Um mein Leben zu retten, habe ich mich einem Evakuierungstransport angeschlossen, und kam so Anfang 1945 nach Deutschland, wo ich das Kriegsende erlebte.

Im Herbst 1945 gelangte ich in die Heimat zurück und nahm meine Studien wieder auf. Nach dem Abitur in Murska Sobota 1949 belegte ich die Philosophischen Fächer an der Theologischen Fakultät der Universität Ljubljana und legte 1951 das Philosophikum ab. Von 1951 bis 1955 belegte ich die vorklinischen Semester an der Medizinischen Fakultät der Universität Ljubljana, mit einer Unterbrechung von zwei Semestern.

Im November 1955 gelangte ich über die Schweiz in die Bundesrepublik und belegte zwei Semester an der Phil.Theol.Hochschule in Freising/Obb. Ab Winter-Semester 1956/57 konnte ich mein Med.Studium an der Universität München wieder aufnehmen und beendete hier das klinische Studium. Im Januar 1962 beendete ich hier das Medizinische Staatsexamen.